FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

12

# Sur les Acides Monoalkylphosphoriques et sur l'Amidon Phosphoryle

## THÈSE

**présentée et publiquement soutenue**

**devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille**

le 30 Juin 1967

par

**Jean-Marie COSTE**

né le 13 novembre 1938 à Marseille

Pharmacien

Diplômé de Phytopharmacie

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur J.-C. DUMAZERT — Président

M. le Professeur F. PELLISSIER
M. le Professeur H. ROUX
M. le Professeur-Agrégé C. GHIGLIONE — Assesseurs

# Sur les Acides Monoalkylphosphoriques et sur l'Amidon Phosphoryle

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0029

# FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

## PERSONNEL ADMINISTRATIF

*Doyen :* H. GASTAUT.
*Assesseurs :* Ch. GREBUS et J. CHARPIN.
*Attaché principal, Chef des Services administratifs :* P. MOUCHET.

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI.

### Professeurs titulaires de Chaires

| | MM. |
|---|---|
| *Anatomie* | GRISOLI |
| *Anatomie appliquée et chirurgie expérimentale* | HENRY |
| *Anatomie pathologique* | GASTAUT |
| *Bactériologie et virologie* | BRAHIC |
| *Biochimie médicale* | LISSITZKY |
| *Botanique et cryptogamie* | PELLISSIER |
| *Cardiologie clinique et expérimentale* | JOUVE |
| *Chimie* | DUMAZERT |
| *Chimie analytique et hydrologie* | PASTOR |
| *Chimie biologique* | DERRIEN |
| *Chimie minérale* | MOURGUE |
| *Clinique chirurgicale* | CARCASSONNE |
| *Clinique chirurgicale* | LAMY |
| *Clinique chirurgicale* | LENA |
| *Clinique chirurgicale infantile et orthopédie* | SALMON |
| *Clinique de chirurgie thoracique* | DOR |
| *Clinique dermatologique* | HADIDA |
| *Clinique d'endocrinologie* | VAGUE |
| *Clinique exotique* | BLANC |
| *Clinique médicale* | N... |
| *Clinique médicale* | AUDIER |
| *Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang* | OLMER |
| *Clinique des maladies infectieuses* | RAYBAUD |
| *Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition* | MONGES H. |
| *Clinique médicale infantile* | BERNARD R. |
| *Clinique de neurologie* | BOUDOURESQUES |

| | |
|---|---|
| *Clinique neuro-chirurgicale* | PAILLAS |
| *Clinique obstétricale et gynécologique* | CHOSSON |
| *Clinique ophtalmologique* | JAYLE |
| *Clinique oto-rhino-laryngologique* | APPAIX |
| *Clinique pneumo-phtisiologique* | CHARPIN |
| *Clinique psychiatrique* | SUTTER |
| *Clinique rhumatologique* | RECORDIER |
| *Clinique stomatologique* | N... |
| *Clinique urologique* | DUCASSOU |
| *Electroradiologie* | LEGRE |
| *Histologie et embryologie* | PICARD |
| *Histologie et embryologie* | STAHL |
| *Hygiène et médecine sociale* | SAUTET |
| *Médecine expérimentale* | DONNET |
| *Médecine légale et médecine du travail* | MOSINGER |
| *Parasitologie* | RANQUE |
| *Pathologie chirurgicale* | GRANJON |
| *Pathologie interne* | MOUREN |
| *Pharmacie chimique et législation pharmaceutique* | CRISTAU |
| *Pharmacie galénique et matière médicale* | BERNARD F. |
| *Pharmacologie pharmaceutique* | N... |
| *Physiologie* | MORIN |
| *Physiopathologie des voies respiratoires* | LAVAL |
| *Physique* | DUBOULOZ |
| *Physique médicale* | ROUX |
| *Thérapeutique* | PIERI |
| *Toxicologie* | VIALA |
| *Zoologie et microbiologie* | CREPUS |

## Professeurs titulaires à titre personnel

| | |
|---|---|
| MM. BOURGEON René | *Chirurgie* |
| FARNARIER | *Ophtalmologie* |
| HOUEL | *Chirurgie thoracique et chirurgie du cœur* |
| IMBERT | *Chirurgie générale* |
| JAHIER | *Obstétrique et gynécologie* |
| LAFFARGUE | *Anatomie pathologique* |
| MERCIER Jacques | *Pharmacodynamie et biologie humaine* |
| ORSINI | *Pédiatrie* |
| PAYAN | *Anatomie pathologique* |
| SERAFINO | *Chirurgie* |
| TAMALET | *Microbiologie* |
| TISSIE | *Oto-rhino-laryngologie* |

## Professeurs sans Chaire

MM. DEPIEDS, DESANTI, GEVAUDAN, CORRIOL, SERMENT.

## Maîtres de Conférences - Agrégés

MM. ACHARD
ARDISSON
ARNOUX A.
BARET
BATTESTI
BERNARD P.M.
BIMAR
BOUYALA
BUISSON
BUREAU
CARCASSONNE M.
CLAUSTRE
CHEVROT
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
CREVAT
DALMAS
DELMONT
DOR
DUMON
FRANÇOIS
FOURNIER
GARCIN
GASCARD
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GIRAUD F.
GHIGLIONE
GRIMAUD
MM. GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul
Mme JOUVE
MM. JULLIEN
KAPHAN
LANZA Maurice
LOUCHET
MONGIN
MONTIES
MURATORE
NICOLI
PLASSE
RAYBAUD C.
REYNAUD
RICHAUD
RICHELME
ROLLAND
SALAMON
SARACCO
SARLES
SEITE
SEDAN Robert
SOULAYROL
TARANGER
TATOSSIAN
TOGA
VITRY
ZWIRN

## Agrégés en exercice

MM. BERARD
BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
COIGNET
COMITI
GARES
GERARD
MM. JEAN
LACHARD
MICHOTEY
MONGES André
REBOUD
RUF
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

## Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
DEVIN
FIGARELLA
MM. GAMBARELLI
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Dont l'immense intérêt qu'il portait à ma réussite me fera encore plus regretter son absence parmi nous aujourd'hui. Il fut pour moi un exemple de travail, de sagesse et de bonté.*

A MA MERE

*En témoignage de mon affection.*

A MA FEMME

*En témoignage de mon amour.*

A MON FILS BRUNO

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.-C. DUMAZERT

*Qui nous a accueilli avec tant de bienveillance dans son laboratoire et nous a fait le grand honneur de présider notre jury de Thèse.*

*Qu'il nous permette de lui adresser ici l'expression de toute notre gratitude et le témoignage de notre profond dévouement.*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur F. PELLISSIER
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il nous a suivi tout au long de nos études et en ce jour qu'il nous soit permis de lui exprimer notre profonde reconnaissance et l'assurance de notre respectueux attachement.*

Monsieur le Professeur H. ROUX

*Qui nous a fait l'honneur de consacrer un peu de son temps pour juger de notre travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.*

Monsieur le Professeur Agrégé C. GHIGLIONE

*Qui nous a initié à la chimie et qui durant nos études nous a manifesté tant de bienveillance et d'amitié. Nous voulons en particulier le remercier pour tout le soutien qu'il nous a apporté au cours de ce travail, et l'assurer ici de notre grande affection.*

# SOMMAIRE


Pages

AVANT-PROPOS . . . . . 19

INTRODUCTION : METHODES GENERALES DE PREPARATION DES ESTERS PHOSPHORIQUES . . . . . 21

I. - METHODES DIRECTES D'ESTERIFICATION . . . . . 23

A - ESTERIFICATION A PARTIR DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE ET DE SES SELS . . . . . 23

a) Action sur les époxydes . . . . . 23

b) Action sur les halogénures et les sulfates d'alkoyles. . . 23

B - ESTERIFICATION PAR L'ANHYDRIDE PHOSPHORIQUE . . . . 26

C - ESTERIFICATION PAR L'OXYCHLORURE DE PHOSPHORE . . 28

II. - METHODE INDIRECTE D'OBTENTION D'ESTERS PHOSPHORIQUES - OXYDATION DES ESTERS PHOSPHOREUX . . . . . 31

III. - METHODES D'OBTENTION SPECIFIQUES DES ACIDES MONO ET DIESTERS PHOSPHORIQUES . . . . . 33

A - PREPARATION DES ESTERS NEUTRES MIXTES . . . . . 33

a) Action des chlorures d'acides esters phosphoriques . . . . 33

1 - Chlorures des acides mono et diesters phosphoriques du phénol et du p-nitrophénol . . . . . 34

$\alpha$ - Chlorures des acides mono et diphénylphosphoriques . . . . . 34

$\beta$ - Dichlorures de l'acide p-nitrophénylphosphorique . . . . . 35

2 - Chlorures des acides diesters phosphoriques de l'alcool benzylique et de ses dérivés p-substitués . . . . . 35

3 - Chlorure de l'acide di-$\beta$-cyanoéthylphosphorique . . . . 36

4 - Chlorure des acides mono et diméthylphosphoriques . . 37

5 - Monochlorure d'esters cycliques . . . . . 37

Pages


b) Action des esters d'anhydrides phosphoriques . . . . . 38

1 - Tetra (p-nitrophényl) pyrophosphate. . . . . 40

2 - Acide $\beta$ cyanoéthylphosphorique . . . . . 41

B - SCISSION DES ESTERS PHOSPHORIQUES. . . . . 42

a) Scission hydrolytique des esters phosphoriques . . . . . 42

1 - Scission hydrolytique des esters neutres symétriques. 43

2 - Scission hydrolytique des acides mono et diesters phosphoriques . . . . . 45

b) Scission au moyen des amines tertiaires . . . . . 47

c) Hydrogénolyse . . . . . 48

**OBJET DU TRAVAIL** . . . . . 51

**RECHERCHES PERSONNELLES** . . . . . 53

CHAPITRE PREMIER - **PREPARATION D'ESTERS PHOSPHORIQUES** . . . 53

A - PREPARATION DU MONO-PROPYL PHOSPHATE DE BARYUM . . 53

B - PREPARATION DU MONO-BUTYL PHOSPHATE DE BARYUM. . . 56

C - PREPARATION DU MONO-AMYL PHOSPHATE DE BARYUM . . . . 56

D - PREPARATION DU MONO-ISO-PROPYL PHOSPHATE DE BARYUM 57

E - PREPARATION DU MONO-CYCLOEXYLPHOSPHATE DE BARYUM. 58

F - PREPARATION DU SEL DE SODIUM DE L'ESTER PHOSPHORIQUE DE L'AMIDON. . . . . 58

a) Préparation de l'amidon soluble de DUMAZERT et SANTONI . . 59

1 - Amidon soluble selon LEULIER. . . . . 59

2 - Amidon soluble de DUMAZERT et SANTONI . . . . . 59

b) Phosphorylation de l'amidon. . . . . 59

CHAPITRE DEUXIEME - **ETUDE DES VARIATIONS DE LA VITESSE D'HYDROLYSE DES ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES EN FONCTION DU pH** . . . . . 61

A - PREPARATION DES SOLUTIONS D'ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES . . . . . 61

Pages

B - HYDROLYSE . . . . . 61

C - RESULTATS . . . . . 62

CHAPITRE TROISIEME - **COMPARAISON DES VITESSES D'HYDROLYSE D'ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES D'ALCOOLS PRIMAIRES ET SECONDAIRES EN MILIEU ACETIQUE ET SULFURIQUE**. 67

A - HYDROLYSE DES ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES D'ALCOOLS PRIMAIRES. . . . . 67

B - HYDROLYSE DES ACIDES MONOALKLPHOSPHORIQUES D'ALCOOLS SECONDAIRES . . . . . 69

CHAPITRE QUATRIEME - **ETUDE DE L'HYDROLYSE DU SEL SODIQUE DE L'AMIDON PHOSPHORYLE ET HYPOTHESE SUR LA STRUCTURE DE CET ESTER** . . . . . 73

A - HYDROLYSE. . . . . 73

B - INTERPRETATION DES RESULTATS . . . . . 76

**RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES**. . . . . 79

**BIBLIOGRAPHIE**. . . . . 85

# AVANT-PROPOS

*L'importance biologique d'un certain nombre d'esters phosphoriques n'est plus à souligner. Ils constituent des facteurs fondamentaux de la vie cellulaire. Aussi s'est-on attaché depuis de nombreuses années à les obtenir par voies de synthèse. Les difficultés rencontrées furent nombreuses et ce n'est que récemment qu'un ensemble de méthodes convenables ont été proposées. Elles n'ont été élaborées qu'à la suite d'un très grand nombre de travaux qui ont été effectués pendant plus d'un demi-siècle. On peut dire que dans ce domaine l'imagination des chercheurs n'a été égale qu'à leur obstination. En effet, les méthodes classiques d'estérification de la fonction alcool au moyen de l'anhydride et du chlorure d'acide phosphorique conduisent à des mélanges qui sont particulièrement difficiles à fractionner.*

*Ces recherches ont été conduites parallèlement à des travaux relatifs à la dégradation des esters phosphoriques. Les études portant sur l'hydrolyse de ces composés sont en effet fondamentales, aussi bien en ce qui concerne le domaine analytique que pour l'étude structurale portant sur l'identification et la caractérisation de ces substances.*

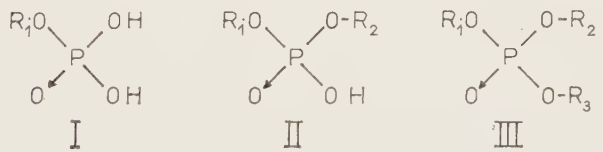
*Ceci nous a conduit à nous attacher dans une première partie de notre travail à rassembler et à classer les différentes méthodes de phosphorylation actuellement connues ainsi qu'à préciser, à partir des données de la littérature, les conditions de la dégradation chimique des esters phosphoriques.*

# INTRODUCTION

## METHODES GENERALES DE PREPARATION DES ESTERS PHOSPHORIQUES

Les difficultés rencontrées dans la préparation des esters phosphoriques sont relatives d'une part aux différences importantes entre l'activité réactionnelle du groupement hydroxyle en fonction de la classe (alcools primaire, secondaire, tertiaire et phénol) et de la copule hydrocarbonée qui la supporte (alcane, cyclane, carbures aromatiques, arylalcane, hétérocycle...) et d'autre part aux propriétés bien particulières de l'acide phosphorique et de ses dérivés (anhydride et chlorure d'acide). Ceci se complique dans le cadre de la synthèse de composés d'origine naturelle par le fait qu'en général il est nécessaire de n'estérifier qu'un seul groupement alcoolique d'une molécule polyfonctionnelle (glucides, nucléosides...). Ceci implique généralement la préparation de dérivés dans lesquels seule la fonction désirée est libre pour subir une réaction de phosphorylation.

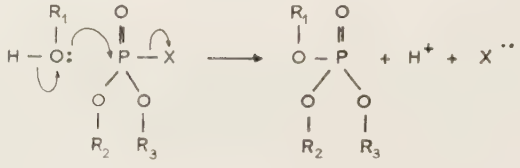
Ce qui caractérise la phosphorylation, c'est essentiellement la nature polyfonctionnelle de l'acide phosphorique. Il existe en effet trois types d'esters : les acides monoesters phosphoriques, les acides diesters phosphoriques (I et II) et les esters phosphoriques neutres (III).

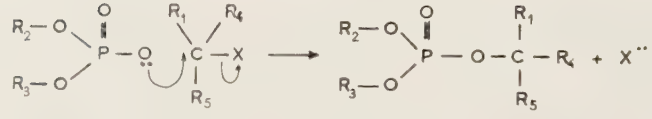



I II III

Les méthodes de préparation sont soit spécifiques et permettent d'obtenir uniquement un seul type de composé, soit non spécifiques et conduisent à un mélange d'esters.

Les procédés de phosphorylation se classent en deux groupes en fonction du processus réactionnel que l'on met en œuvre. Dans le premier on assiste à l'attaque électrophile d'un groupement phosphoryle activé par une fonction alcool (IV), dans le second on note l'attaque électrophile par un anion phosphorique d'un carbone, d'un halogénure d'alkoyle ou d'un composé apparenté (V).

IV 

V 

avec $R_1$ = alkyl ou aryl $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ = aryl, alkyl ou H

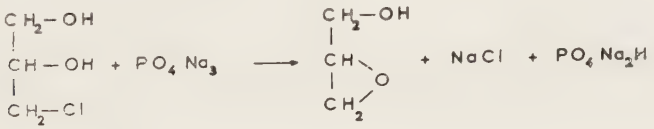
Nous classerons quant à nous les méthodes de préparation des esters phosphoriques en méthodes *directes* qui mettent en œuvre la phosphorylation d'un alcool ou d'un de ses dérivés (alcoolate ou halogénure d'alkyle) par un sel de l'acide phosphorique, par l'oxychlorure de phosphore ou l'anhydride phosphorique; en méthode *indirecte* essentiellement représentée par l'oxydation des esters phosphoreux, et en méthodes *spécifiques* utilisant des agents phosphorylants qui sont, en règle générale, des esters ou des anhydrides d'acides mono ou diesters phosphoriques particuliers.

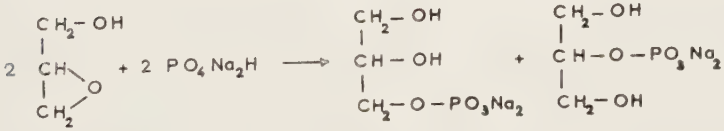
# I. - METHODES DIRECTES D'ESTERIFICATION

## A. - ESTERIFICATION A PARTIR DES SELS DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE

### a) Action sur les epoxydes.

Cette technique repose sur l'étude faite par O. BAILLY (6) de la synthèse de l'acide $\alpha$ glycérophosphorique, proposée en 1914 par KING et PYMAN (60). Ces auteurs faisaient réagir à froid l'$\alpha$-monochlorhydrine du glycérol sur le phosphate trisodique. Dans un premier temps on assiste à la formation d'un epoxyde qui réagit ensuite sur le phosphate disodique pour donner un mélange d'$\alpha$- et de $\beta$-glycérophosphates.





Cette réaction a été récemment étudiée par LAMPSON et LARDY (63) et par HARVEY, MICHALSKI et TODD (51). Elle est limitée par la difficulté de préparer les epoxydes convenables d'une part, et d'autre part par le fait que l'anion phosphate attaque indifféremment les deux atomes de carbone du pont epoxyde et conduit ainsi à deux isomères de position.

### b) Action sur les halogénures et les sulfates d'alkoyles.

Le principe de cette phosphorylation résulte des travaux analytiques d'ASTRUC et d'IMBERT qui amenaient à conclure que dans les glycérophosphates la fonction la plus faible de l'acide phosphorique est impliquée dans l'estérification. BAILLY (7) pensa alors que du fait que les phénolates de sodium sels d'acides

faibles réagissent sur les iodures d'alkoyles pour donner des esters oxydes mixtes, le phosphate trisodique pouvait réagir sur les halogénures d'alkoyles pour conduire aux acides monoesters phosphoriques. On peut en effet considérer que la force de l'acidité estérifiante de $PO_4H_3$ dans les monoesters est de l'ordre de grandeur de celle d'un phénol.

Au cours de cette réaction le phosphate trisodique subit, sous l'influence de l'eau qui le dissout, une dissociation hydrolytique, ce qui se traduit par la présence, dans la solution, de phosphate disodique et de soude.

$$PO_4Na_3 + H_2O \leftrightarrows PO_4HNa_2 + NaOH$$

L'iodure d'alkoyle mis en œuvre se trouve alors engagé dans un double processus réactionnel : une partie réagit avec le phosphate neutre (VI), l'autre est saponifiée (VII) :

$$\text{(VI)} \quad I-R + PO_4Na_3 \rightarrow PO_4Na_2R + NaI$$

$$\text{(VII)} \quad I-R + NaOH \rightarrow R-OH + NaI$$

On obtient en fin de réaction un mélange d'iodure alcalin, de phosphate de soude et d'alcool n'ayant pas réagi, d'acide monoalkoylphosphorique ainsi qu'une faible quantité d'acide dialkoylphosphorique qui a pris naissance par action de l'iodure d'alkoyle sur le sel disodique de l'acide monoalkoylphosphorique.

Les esters sulfuriques d'alcools (diméthyl-sulfate, diéthyl-sulfate) réagissent de la même manière que les halogénures d'alkoyles sur le phosphate de sodium (8, 9, 10).

Au fur et à mesure que l'on s'élève dans la série homologue des iodures d'alkoyles, les réactions (VI) et (VII) s'effectuent avec des difficultés croissantes. Il est nécessaire de chauffer de plus en plus fortement et plus longuement. La réaction de saponification prend alors le pas sur la réaction d'estérification. Les conditions opératoires et les rendements dépendent donc de la nature de l'halogène, de la longueur de la chaîne carbonée et de la classe de l'alcool.

Cette réaction n'est valable que pour les alcools inférieurs : le rendement de l'opération diminue sensiblement lorsque l'on passe du radical méthyl au radical propyl. L'halogène doit être suffisamment mobile mais les halogénures d'alkoyles doivent être relativement stables, faute de quoi l'hydrolyse l'emporte sur la phosphorylation. Ceci explique les difficultés rencontrées avec les iodures d'alkoyles secondaires et l'impossibilité d'obtenir par cette voie les esters d'alcool tertiaires.

Nous avons rassemblé dans le tableau n° 1 différentes données relevées dans la littérature, relatives à la synthèse de monoester phosphorique par cette réaction.

TABLEAU N° 1

*Préparations d'acide monoester phosphorique d'alcool aliphatique par action du phosphate de soude sur les halogénures d'alkoyles.*

| Alcool | Halogénure | Durée | Température (° C) | Rendement % |
|---|---|---|---|---|
| PRIMAIRE | | | | |
| Méthyl . . . . | Iodure | Qq. h. | 60 - 65 | 74 |
| | Sulfate | Qq. min. | 25 | 78 |
| Ethyl . . . . . | Iodure | 3 h. | 95 - 100 | 50 |
| | Bromure | 529 h. | 25 | 58 |
| | Sulfate | Qq. h. | 50 | 46 |
| | Sulfate | 30 min. | 80 | 19 |
| Propyl . . . . | Iodure | 7 h. | 100 | 39 |
| Allyle . . . . . | Iodure | Qq. h. | 60 | 52 |
| SECONDAIRE | | | | |
| Iso-propyl . . | Iodure | Rapide | 100 | 16 |
| Iso-butyl . . . | Iodure | 8 h. | 100 | 11 |

Au point de vue pratique, cette opération est conduite en ajoutant à une solution demi-molaire de phosphate trisodique la quantité stoechiométrique d'halogénure d'alkoyle. Le tout est placé dans un ballon soigneusement bouché que l'on porte à la température voulue, en agitant de temps en temps. On arrête l'opération lorsque l'halogénure d'alkoyle, insoluble en milieu aqueux, a totalement disparu. Les proportions sont les mêmes lorsque l'on fait réagir le sulfate d'alkoyle ; ici un seul groupement alkoyle réagit.

Cette technique proposée par BAILLY (7) et étudiée par DESJOBERT (35) permet d'atteindre les monoesters d'alcools simples. Divers auteurs ont fait réagir les halogénures d'alkoyles sur le phosphate d'argent. Ainsi LOSSEN et KOEHLER (66) ont préparé certains esters trialkoylphosphoriques par action du sel d'argent sur les iodures d'alkoyles. La réaction amorcée par un léger chauffage se poursuit d'elle-même et est achevée en portant le milieu à l'ébullition sous réfrigérant à reflux. La mise en œuvre du phosphate d'argent a été également préconisée par ZETZCHE et NACHMANN (103) et par BAMAN et coll. (11). Les premiers ont préparé des esters phosphoriques d'alcools secondaires (sec-butyl et sec-amyl) avec de bons rendements (40 %). BAMAN et coll. (11) préconisent l'addition de bromure d'alkoyle à une solution de phosphate d'argent dans l'acide phosphorique (90 - 95 %). L'opération est rapide à froid (0° - 20°). Après élimination de l'excès d'acide phosphorique, de l'ion argent et de l'ion brome,

les sels de baryum des acides monoalkoylphosphoriques sont précipités sous forme de micro-cristaux de leurs solutions alcooliques par l'éther.

Cette méthode a été également utilisée et étendue à la préparation d'esters l-phosphoriques de glucides par action du phosphate d'argent sur les l-bromo-tetracétate d'ose. Le triester obtenu soumis à une hydrolyse convenable conduit au monoester attendu (30).

### B. - ESTERIFICATION PAR L'ANHYDRIDE PHOSPHORIQUE

Le principe de cette méthode, décrite par CAVALIER (16) en 1898 repose sur l'équation générale :

$$P_2O_5 + 3\ R\text{-}OH \rightarrow PO_4H_2R + PO_4HR_2$$

Cette réaction est beaucoup plus complexe car l'anhydride phosphorique possède un édifice moléculaire tel que les produits commerciaux sont des anhydrides polyphosphoriques. Dans ces structures chaque atome de phosphore est entouré, conformément à son nombre de coordination, par quatre atomes d'oxygène. Trois de ceux-ci sont reliés à leur tour à d'autres atomes de phosphore. L'action de ces composés sur un excès d'alcool a été particulièrement étudiée par CHERBULIEZ et coll. (26) qui proposent l'équation suivante pour rendre compte de la réaction :

$(P_2O_5)_n + 3\,n\ R\text{-}OH \rightarrow a\ PO_4H_3 + b\ PO_4H_2R + c\ PO_4HR_2 + d\ PO_4R_3$

dans laquelle les coefficients numériques n, a, b, c, d doivent satisfaire aux conditions algébriques :

$a + b + c + d = 2\,n$ (relatif au nombre d'atomes de phosphore)
$3a + 2b + c = 3\,n$ (relatif au nombre d'atomes d'hydrogène)
$b + 2c + 3d = 3\,n$ (relatif au nombre de restes alkoyl R).

On peut décrire le mécanisme de la réaction en considérant que l'action phosphorylante de l'anhydride phosphorique sur les alcools conduit tout d'abord à des acides polyphosphoriques partiellement alkoylés. Ces derniers subissent ensuite une alcoolyse totale si l'on se trouve en présence d'un excès d'alcool et si la durée de l'expérience est suffisamment longue. On obtient un mélange de dérivés plus ou moins alkoylés de l'acide orthophosphorique. Avec les alcools aliphatiques simples les choses se passent comme si au cours de l'alcoolyse d'une fonction anhydride phosphorique liant deux atomes de phosphore déjà partiellement substitué, la scission se faisait préférentiellement avec formation de composés les plus faiblement estérifiés. En effet, l'expérience montre que l'on obtient, à côté d'un peu d'acide phosphorique, surtout des acides mono et dialkoyl phosphoriques dans le rapport 1 : 1, et très peu d'esters neutres.

Si l'alcool n'est pas en excès par rapport à l'agent phosphorylant, on rencontre à côté des composés déjà cités un mélange complexe d'esters d'acides polyphosphoriques.

Le mode opératoire adopté à la fin du siècle dernier par CAVALIER consiste à ajouter l'anhydride phosphorique peu à peu, en évitant un trop grand échauffement et en quantité inférieure à la théorie, à un mélange à partie égale d'alcool à estérifier et d'éther sulfurique. Il est facile de vérifier expérimentalement que dans le cas de l'estérification du méthanol et de l'éthanol on obtient ainsi un mélange d'esters des acides ortho et polyphosphoriques d'où il est très difficile d'isoler les monoalkoylphosphates avec des rendements et un degré de pureté satisfaisants.

CHERBULIEZ et WENIGER (26) ont montré qu'en présence d'un très fort excès d'alcool et en opérant à l'ébullition, il se forme préférentiellement le diester et des esters d'acides polyphosphoriques. Il est nécessaire de faire subir à la préparation une hydrolyse partielle permettant la scission de l'acide dialkoylphosphorique et des esters polyphosphoriques moins stables, afin d'augmenter le rendement en acide monoalkoylé. Ces auteurs proposent le mode opératoire suivant (24) pour rendre la méthode préparative :

On chauffe 10 g d'alcool pendant cinq heures au bain-marie bouillant et sous forte agitation, avec 50 g d'anhydride phosphorique. La préparation refroidie est reprise par l'eau et est neutralisée par le carbonate de baryum puis alcalinisée par la baryte jusqu'à pH = 8,5. On filtre. Le phosphate de baryum insoluble est éliminé et le filtrat et les eaux de lavage (600 à 700 ml) sont concentrés. Les monoalkoylphosphates de baryum, moins solubles à chaud qu'à froid, sont isolés par filtration chaude et lavés à l'eau bouillante.

Cette méthode permet de préparer les monoesters phosphoriques des alcools méthylique, éthylique, propylique, butylique, amylique et hexylique. Les rendements diminuent régulièrement avec l'allongement de la chaîne carbonée. Ils passent de 35 % dans le cas de la préparation de l'acide monopropylphosphorique à 15 % lors de la synthèse de l'acide monohexylphosphorique.

Certains auteurs procèdent par action d'un mélange d'acide phosphorique et d'anhydride phosphorique. Ainsi PLIMMER et BURCH (78) ont proposé la préparation de la phosphorylamine en faisant réagir pendant cent vingt heures à la température du laboratoire ou de six heures à 100° un mélange d'acide orthophosphorique et d'anhydride phosphorique sur l'éthanolamine (DESJOBERT, 35).

Cette méthode, comme celle indiquée dans le procédé préparatif de CHERBULIEZ et coll., met en jeu un très gros excès d'agent phosphorylant par rapport à l'alcool à estérifier. Il est nécessaire d'utiliser un très grand volume d'eau au cours de l'isolement afin d'éviter l'absorption du sel de baryum de l'acide alkoylphosphorique sur l'abondant précipité de phosphate de baryum à éliminer.

Ce procédé a été critiqué par WENIGER (98). Cet auteur admet que ce n'est pas l'acide phosphorique qui est l'agent d'estérification, mais que c'est en fait l'anhydride. L'acide phosphorique ne peut guère phosphoryler directement l'alcool. CHERBULIEZ et LEBER (23) ont montré que même après vingt-deux jours de chauffage à 80°, un mélange d'éthanol et d'acide phosphorique conduit à la formation de seulement 2,5 % d'ester monoéthylphosphorique par rapport à la quantité d'alcool mis en jeu.

Les méthodes mettant en œuvre l'anhydride phosphorique présentent l'avantage de la simplicité. Mais l'isolement des esters obtenus étant difficile, elle n'est intéressante que lorsqu'il est possible d'hydrolyser les esters polyphosphoriques en raison de la stabilité de l'ester phosphorique que l'on désire isoler. Aussi a-t-elle été appliquée à la préparation de très nombreux dérivés. Elle a permis de phosphoryler les groupements hydroxylés des amino-acides et des protéines (50, 87, 99). Dans la chimie des hydrates de carbone, signalons la préparation du glucose-6-phosphate par phosphorylation du glucose suivie de l'hydrolyse du composé brut obtenu. De nombreux brevets couvrent la synthèse de la thiamine phosphate (codécarboxylase) et la préparation de la riboflavine-5'-phosphate (2, 82, 93, 94). Des procédés très détaillés de préparation de nombreux composés voisins du phosphate de pyridoxal ont été décrits (PETERSON et SOBER [76], WILSON et HARRIS [99]).

## C. - ESTERIFICATION PAR L'OXYCHLORURE DE PHOSPHORE

L'emploi de l'oxychlorure de phosphore comme agent phosphorylant a été proposé pour la première fois par SCHIFF (86) en 1857. Cet auteur a obtenu l'acide monométhylphosphorique en versant goutte à goutte l'oxychlorure de phosphore dans l'alcool et l'acide diméthylphosphorique en versant l'alcool dans l'oxychlorure de phosphore.

L'oxychlorure de phosphore est utilisé en présence de solvants neutres, mais le plus souvent en présence d'un solvant basique tel la pyridine qui joue alors le rôle de catalyseur. Ces opérations sont conduites en milieu anhydre. Des techniques récentes mettent en œuvre des réactifs composés d'oxychlorure de phosphore additionné de quantité limitée d'eau (84, 85, 94).

Dès 1929 PLIMMER et BURCH (79) préparent les divers esters phosphoriques de l'alcool cétylique, du cholestérol, du chloroéthanol et de l'éthylène glycol en additionnant lentement l'oxychlorure de phosphore à une solution chloroformique d'alcool, puis en chauffant au bain-marie bouillant pendant un temps convenable. A la même date EULER et coll. (39) ont également obtenu les divers esters phosphoriques du cholestérol par action d'une solution pyridinique d'oxychlorure de phosphore sur l'alcool.

La phosphorylation dans la pyridine est la plus utilisée. Dans le cas des alcools simples NOLLER et DUTTON (75), après avoir envisagé les préparations des esters phosphoriques par différentes méthodes (32), choisirent une modification de la méthode de MILOBENSKI et SACHNOVSKI (69) qui consiste à faire réagir $POCl_3$ sur l'alcool en présence de pyridine. Les rendements obtenus sont satisfaisants.

| | |
|---|---|
| tri-éthylphosphate . . . . . | 51,7 % |
| tri n-propylphosphate . . . . . | 63,5 % |
| tri n-butylphosphate . . . . . | 74 % |
| tri sec. butylphosphate. . . . . | 44 % |
| tri n-amylphosphate. . . . . | 63,7 % |

Les esters d'alcools secondaires cyclaniques : acides mono et diesters phosphoriques du bornéol et du menthol ont été préparés par un procédé voisin par JACOBSON et TAPADINHAS (53) et par K.P. et L. JACOBSON (52).

PIANFETTI et JANEY (77) ont obtenu le phosphate de tri-tertiobutyl par action de l'oxychlorure de phosphore sur l'alcool butylique tertiaire en présence de tertiobutylate de sodium et sous atmosphère d'azote.

L'action de l'oxychlorure de phosphore sur les phénols (59, 77) et sur les phénates alcalins a été particulièrement mise en œuvre pour l'obtention d'esters arylphosphoriques qui présentent un intérêt tout particulier pour la synthèse spécifique d'esters (voir page 33).

NEUBERG et POLACK (73, 74) ont phosphorylé les hydrates de carbone par $POCl_3$ en solution aqueuse en présence de chaux ou de carbonates alcalins. Les produits obtenus sont des mélanges mais les auteurs opèrent dans des conditions douces par opposition aux températures élevées employées dans la phosphorylation au moyen des acides polyphosphoriques. FISCHER (41) a préconisé la pyridine comme solvant dans la phosphorylation des oses. L'opération, conduite à basse température (—20°), a trouvé de très nombreuses applications pour la synthèse de composés biologiques tels que les nucléotides.

Divers esters phosphoriques ont été obtenus par action de l'oxychlorure de phosphore sur les alcools en présence de trichlorure de titane comme catalyseur (MITCHELL).

L'emploi de réactifs contenant de l'oxychlorure de phosphore partiellement hydraté (13) résulte en fait de l'action principale de produits du type: $Cl_2PO — O — PO — Cl_2$ (95) et conduit à des mélanges complexes d'esters polyphosphoriques d'où l'on ne peut isoler les constituants qu'au moyen de techniques chromatographiques (31, 84, 85, 95).

## II. - METHODE INDIRECTE D'OBTENTION D'ESTERS PHOSPHORIQUES

### OXYDATION DES ESTERS PHOSPHOREUX

Cette méthode développée par CHERBULIEZ et coll. (19) en 1964 a pour but de permettre la préparation d'esters phosphoriques d'alcools tertiaires qui ne sont pratiquement pas accessibles par d'autres méthodes.

Les esters phosphoreux s'obtiennent par action de l'alcool sur l'acide phosphoreux et en chauffant sous vide à une température voisine de 80° (25). Dans ces conditions, si les alcools sont peu volatils (aminoéthanol, alcools terpéniques, alcools supérieurs), l'eau formée est éliminée au fur et à mesure au cours de l'estérification (21). Si les alcools sont volatils, l'opération est réalisée par action du trichlorure de phosphore sur l'alcool en présence d'une base tertiaire. C'est ainsi que l'estérification de l'alcool terbutylique est décrite de la manière suivante :

— Dans un ballon contenant de l'éther de pétrole anhydre (1,2 litre), on place 118 g d'alcool t-butylique (1,6 mole) et 80,8 g de triéthylamine (0,8 mole) et on introduit petit à petit, sous bonne agitation, une solution de 36,4 g de $PCl_3$ (0,26 mole) dans 300 ml d'éther de pétrole. On maintient la température à —10°C. Ensuite on laisse revenir le mélange à la température ordinaire. On filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé et on chasse les solvants par distillation sous vide. On obtient un résidu liquide (48,2 g) composé d'un mélange de di et de triesters phosphoreux (Rdt : 75 %).

L'oxydation des esters phosphoreux peut être réalisée soit par action de l'hypobromite de baryum, soit par le tétracétate de plomb.

L'oxydation par l'hypobromite est proposée par CHERBULIEZ (19) :

— à une suspension dans 200 à 300 ml d'eau d'une quantité du mélange d'esters obtenus par la méthode précédente et contenant 0,1 atome de phosphore, on ajoute petit à petit et sous agitation 0,06 mole de baryte hydratée en maintenant le pH

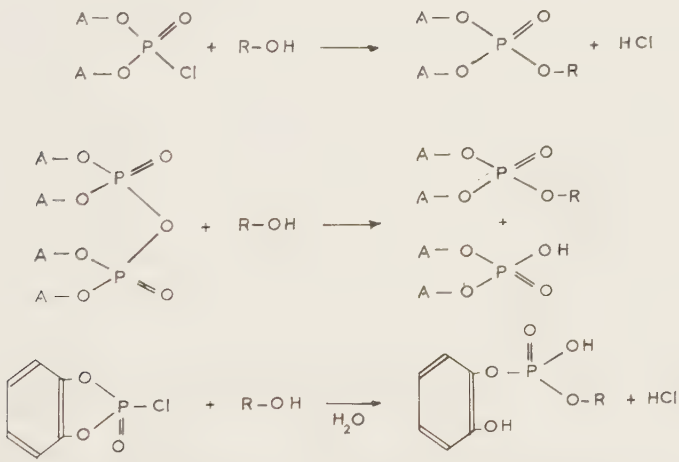
entre 7 et 9 (indicateur phénol-phtaléine), (durée de l'opération 5 heures environ). On ajoute alors 30 à 40 g de carbonate de baryum, puis 0.1 mole de brome ainsi que de la baryte pulvérisée. Cette opération se fait sous bonne agitation et nécessite 2 heures. Le pH est continuellement maintenu entre 8 et 9. On filtre et le pH du filtrat est amené à pH 8,2 soit au moyen d'addition d'eau de baryte, soit par addition d'une solution diluée d'acide phosphorique. On élimine le phosphate de baryum insoluble par filtration. On précipite du filtrat le sel de baryum de l'acide alkylphosphorique par addition de deux à trois volumes d'éthanol. Le bromure de baryum et l'acide monoester phosphoreux qui n'aurait pas réagi reste en solution. On filtre, lave le précipité à l'éthanol et on sèche sous vide sur anhydride phosphorique. Le produit obtenu est pur, le rendement de l'ordre de 60 à 80 % par rapport aux esters phosphoreux de départ et de 35 à 45 % par rapport au PCl mis en œuvre. Cette opération permet à la fois de provoquer l'oxydation et la saponification des di et des triesters phosphoreux en acide monoalkylphosphorique.

Ce procédé a permis à CHERBULIEZ et coll. (19) de préparer les acides monoesters phosphoriques des alcools suivants : t-butylique, t-amylique et t-hexylique.

L'oxydation des esters phosphoreux neutres par le tétracétate de plomb (36) est effectuée en milieu anhydre au sein du benzène. Une solution benzénique d'acétate de plomb apportant une quantité stoechiométrique de ce réactif par rapport à l'ester à oxyder, est additionnée, lentement, sous agitation et à froid, à une solution benzénique d'ester phosphoreux. Il se forme immédiatement l'ester phosphorique neutre. Les esters mono et dialkoyl phosphoreux sont plus difficiles à oxyder. Aussi opère-t-on dans des conditions analogues mais à la température d'ébullition du benzène, sous réfrigérant à reflux, pendant une ou deux heures.

## III. - METHODES D'OBTENTION SPECIFIQUES DES ACIDES MONO ET DIESTERS PHOSPHORIQUES

Ces méthodes mettent en œuvre les alcools et les acides mono et diesters phosphoriques ou les esters phosphoriques cycliques, ou enfin les esters de l'acide pyrophosphorique pour conduire à des esters neutres mixtes.



Ces triesters mixtes sont partiellement dégradés par saponification ménagée, par hydrogénation ou par aminolyse au moyen d'amines tertiaires respectivement en acide mono ou diester phosphorique attendu après élimination du groupement ou des groupements A dits « protecteurs ».

### A. - PREPARATION DES ESTERS NEUTRES MIXTES

#### a) Action des chlorures d'acides esters phosphoriques.

Les principaux agents utilisés dans ce but sont les suivants : Chlorure de l'acide :

— Monophénylphosphorique.
— Diphénylphosphorique.
— Mono p-nitrophénylphosphorique.

— Dibenzylphosphorique.
— Di p-nitrophénylphosphorique.
— Di beta cyanoéthylphosphorique.
— Monométhylphosphorique.
— Diméthylphosphorique.
— Anilinophosphorique.
— Dianilinophosphorique.
— Diterbutylphosphorique.
— Pyrocatéchol phosphorique.

1. *Chlorures des acides mono et diestersphosphoriques du phénol et du* p-*nitrophénol :*

α - *Chlorures des acides mono et diphénylphosphoriques* (4.14. 15. 17. 89. 101).

Ces composés sont obtenus en chauffant sous réfrigérant à reflux l'oxychlorure de phosphore et du phénol. Il est essentiel pour obtenir des rendements intéressants en chlorure d'acide diphénylphosphorique de mettre en œuvre des quantités parfaitement définies, soit 1,5 mole de phénol et 1 mole d'oxychlorure de phosphore, et de bien conduire l'opération. En effet, la température du mélange réactionnel s'élève progressivement à 180° en environ 5 heures 30 minutes. Au moment où cesse le dégagement d'acide chlorhydrique la température atteint 225°, puis 260°. Il ne faut maintenir longtemps ces conditions car alors le chlorure de diphénylphosphoryle se transforme en chlorure de l'acide monophénylphosphorique et en ester neutre du phénol.

La distillation fractionnée du mélange réactionnel permet de recueillir à 120° (sous 12 mm de Hg) le dichlorure de l'acide monophénylphosphorique, puis à 190°-194° (sous 12 mm de Hg) le monochlorure de l'acide diphénylphosphorique (45).

Le monochlorure du diester est un liquide stable mais sensible à l'humidité. Il permet d'obtenir les esters neutres mixtes en réagissant en milieu pyridinique à 0° ou à la température du laboratoire, sur les alcools.

L'ester neutre est dégradé soit par hydrogénation catalytique (oxyde de Pt), soit par hydrolyse alcaline. En ce qui concerne l'hydrogénation catalytique, celle-ci se fait en présence d'un catalyseur actif et conduit à la formation de cyclohexane et d'acide monoester phosphorique attendu. L'hydrolyse partielle est réalisée en milieu alcalin. De nombreux esters monoalkyliques ont été préparés par cette voie (TAMAYO et RAMON, 89). Les procédés de dégradation de l'ester mixte sont néanmoins tels qu'ils limitent l'emploi de cette réaction en raison des risques possibles d'altération des radicaux fragiles autres que les radicaux phényls, présents dans l'ester neutre. Elle a été cependant mise

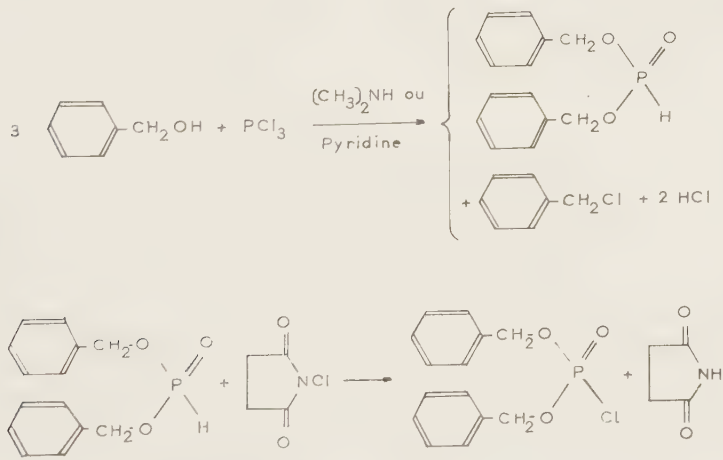
en œuvre pour obtenir un grand nombre de monoesters en particulier d'oses. Le réactif phosphorylant est spécifique des fonctions alcools primaires en présence d'alcool secondaire. Ainsi l'agent phosphorylant réagit sur le 1-2 isopropylidène D-xylofuranose pour conduire à l'estérification de l'hydroxyle porté par le carbone 5 et non à celle de la fonction secondaire libre présente sur le carbone 3 (12, 70).

*β - Dichlorure de l'acide* p-*nitrophényl phosphorique.*

Ce réactif bien cristallisé est préparé par action du p-nitrophénylate de sodium sur l'oxychlorure de phosphore (91). Utilisée en milieu alcalin contrôlée, une seule des deux fonctions chlorure d'acide réagit sur un hydroxyle alcoolique. On obtient donc un monochlorure d'acide d'un diester phosphorique mixte. L'eau en milieu alcalin hydrolyse la fonction halogénée restante pour conduire à l'acide mono-p-nitrophényl monoalkyl phosphorique. Le groupement p-nitrophénylé est facilement éliminé par hydrolyse alcaline.

2. *Chlorures des acides diestersphosphoriques de l'alcool benzylique et de ses dérivés* p-*substitués.*

Le chlorure de l'acide dibenzylphosphorique a été proposé par TODD et coll. (1, 3). La préparation de ce réactif, développée par l'Ecole de Cambridge nécessite les étapes suivantes :



La préparation du dibenzylphosphite (1, 46) constitue le temps le plus délicat de la synthèse. Le réactif phosphorylant lui-même doit être préparé au moment de l'emploi.

Ce n'est pas un agent très énergique. Il doit être utilisé à basse température pendant un temps court car l'estérification au

sein de la pyridine fait que cette base attaque le groupement benzyl selon un processus nucléophile. La quaternisation de l'azote hétérocyclique s'accompagne de formation de pyrophosphate.

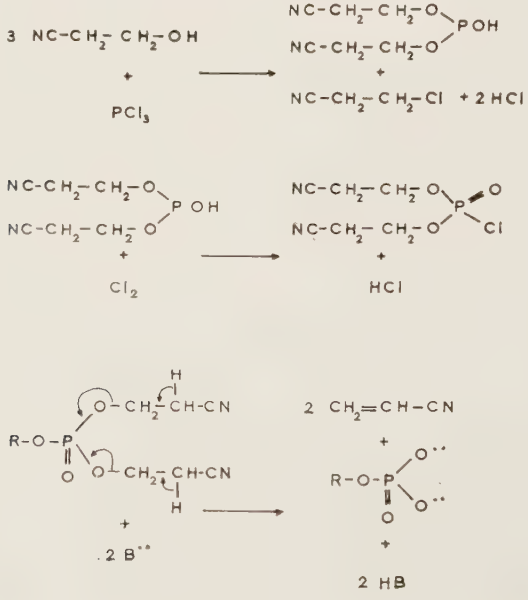
Les groupements benzyliques des esters mixtes sont facilement éliminés par hydrogénolyse en présence de catalyseur doux au palladium.

Récemment ZERVAS et DILARIS (102) ont décrit la préparation de chlorures d'acides d'esters phosphoriques dérivés d'alcools benzyliques p-substitués. Parmi ceux-ci le chlorure de l'acide di (p-nitrobenzyl) phosphorique est le plus intéressant. C'est un composé bien cristallisé et plus stable que les composés déjà décrits. De nombreuses synthèses d'esters phosphoriques ont été développées avec ce réactif.

3. *Chlorure de l'acide di (β-cyanoéthyl) phosphorique.*

WITZEL, MIRBACH et DIMROTH (100) ont proposé en 1960 l'emploi du chlorure de l'acide di (β-cyanoéthyl) phosphorique. La préparation de ce réactif est réalisée selon le schéma réactionnel suivant.

Le chlorure d'acide réagit sur les alcools en présence de lutidine. L'ester neutre formé est traité directement dans le milieu réactionnel, sans être isolé, par une solution de baryte. On assiste à une β-élimination avec formation d'acrilonitrile, qui se dégage, et d'acide monoester phosphorique attendu.



L'addition d'alcool au milieu réactionnel permet de précipiter le sel de baryum de l'acide.

Les différents esters préparés par cette voie ainsi que les rendements correspondant à ces synthèses sont rassemblés dans le tableau n° 2.

TABLEAU N° 2

*Préparation d'acide mono-alkyl phosphorique après béta-élimination des esters mixtes di (béta-cyanoéthyl) monoalkyl phosphoriques.*

| Alcool | Rdt | Alcool | Rdt |
|---|---|---|---|
| Ethanol | 69 | Cyclohexanol | 21 |
| n-butanol | 48 | Phénol | 61 |
| n-décanol | 76 | Isopropylidène-adénosine | 70 |
| Isc-propanol | 55 | Isopropylidène-guanosine | 48 |
| Alcool benzylique | 71 | | |
| Alcool allylique | 67 | | |

4. *Chlorures des acides monoéthyl et diméthyl phosphoriques.*

Cette technique qui permet d'atteindre les diesters mixtes méthyl-alkyl phosphoriques a été développée par CHABRIER et SELIM (18) et par CHEYMOL, CHABRIER, SELIM et LEDUC (27). Elle nécessite la mise en œuvre du dichlorure de l'acide monométhyl phosphorique (préparé selon GAMRATH, 47) et du monochlorure de l'acide diméthyl phosphorique (obtenu selon FISZER et MICHALSKI, 42).

Ces chlorures d'acides réagissent sur les dérivés sodés des alcools ou des phénols ou sur les alcools eux-mêmes en présence de pyridine pour conduire aux esters mixtes diméthyl monoalkyl phosphoriques et monométhyl dialkyl phosphoriques.

Comme nous le verrons plus loin (voir page 47), ces esters méthyliques ont la propriété de subir l'aminolyse en milieu acétonique en présence de triméthylamine pour conduire au sel de tétraméthylammonium de l'acide diester phosphorique.

5. *Monochlorure d'acide d'esters cycliques.*

Les chlorures d'acide de certains esters cycliques (96) ont été retenus comme agents de phosphorylation, tels ceux dérivant de l'hydroxybenzoine ($C_6H_5$-CH(OH)-CH(OH)-$C_6H_5$) et du pyrocatéchol.

Ce dernier a été proposé pour la première fois par REICH (81) en 1946, et étudié quelques années plus tard par TAMAYO et CALDERON (88). Ces derniers le préparent par la technique

de KNAUER (61) (action de l'oxychlorure de phosphore sur le pyrocatéchol) et purifient le composé brut, connu sous le nom d'huile de KNAUER, par chauffage pendant 10 heures à 150°-160° en tube scellé. Après élimination de l'oxychlorure de phosphore par distillation sous faible pression, ils contiennent un réactif sous forme d'un composé cristallisé.

L'intérêt de ce chlorure d'acide consiste d'après REICH dans le fait que l'eau, à température modérée, est capable d'hydrolyser les esters mixtes en libérant le pyrocatéchol et l'acide monoester phosphorique. Ce résultat n'a pas été retrouvé par TAMAYO et coll. (88) qui néanmoins ont préparé divers esters de l'acide catécholphosphorique (éthanol, isobutanol, isoamylol, alcools octylique et cétylique).

UKITA et NAGASAWA (92) ont synthétisé à l'aide de ce réactif divers composés phosphoryles du glucose et en particulier le D-glucose-6-phosphate.

Un grand nombre d'autres chlorures d'acides dérivés d'esters ou d'amides phosphoriques ont été étudiés. Les chlorures des acides anilino et dianilino phosphoriques ont été proposés depuis vingt ans, mais les difficultés rencontrées pour éliminer les groupements arylaminés des esters phosphamides mixtes n'ont pas permis de généraliser l'emploi de ces réactifs. Le bromure de l'acide dimorpholino-phosphorique a été récemment décrit. L'arrachement du groupement morpholino de l'ester mixte est aisé en milieu faiblement acide. Le chlorure de l'acide (di-t-butyl) phosphorique a été mis en œuvre pour la synthèse d'esters phosphoriques de la vitamine D (68).

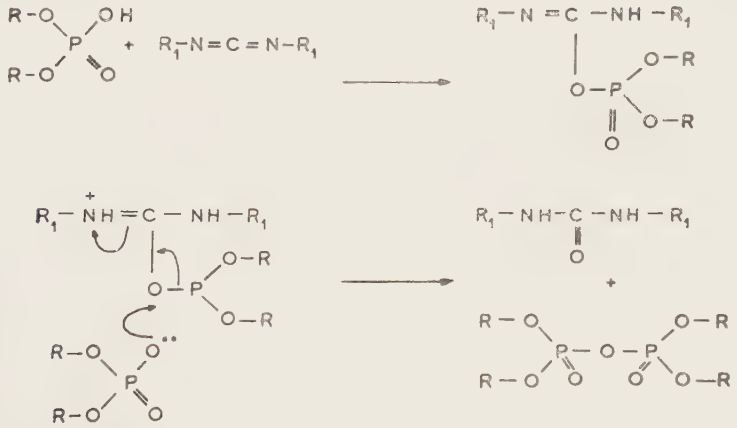
b) **Action des esters d'anhydrides phosphoriques.**

L'idée d'utiliser des polyesters d'un anhydride de l'acide phosphorique revient à LANGHELD (62) qui a proposé dans ce but le *métaphosphate d'éthyle*. Ce composé est un réactif énergique mais dont l'emploi est limité parce que c'est en fait un mélange d'un assez grand nombre de formes plus ou moins polymérisées et qu'il conduit à un mélange de mono et diesters d'acides polyphosphoriques plus ou moins condensés. L'arrachement du groupement méthyl des esters mixtes est difficile.

La mise en œuvre d'esters de l'acide pyrophosphorique est conditionnée par les procédés d'obtention de ces composés qui sont classiquement obtenus par action d'un sel de l'acide sur le chlorure d'acide correspondant. La préparation des tétraesters symétriques de l'acide pyrophosphorique a été considérablement facilitée grâce à la mise en œuvre des carbodiimides préconisées par KHORANA et coll. (57).

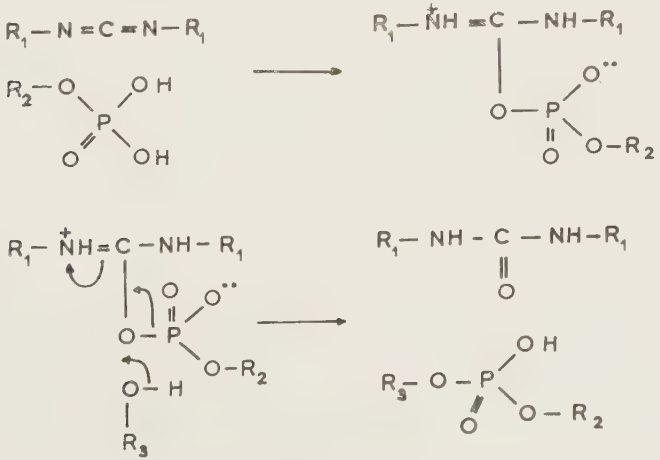
Les carbodiimides sont obtenues par désulfurisation par l'oxyde jaune de mercure de thiourées symétriques préparées

elles-mêmes par action d'une amine sur le sulfure de carbone. Les carbodiimides réagissent sur les acides dialkyl ou diaryl phosphoriques pour conduire à une urée substituée et au tétra-ester :

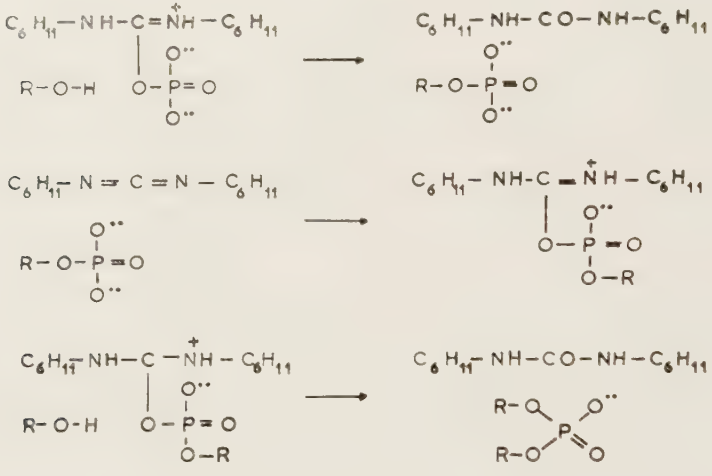


Cette réaction se fait en milieu partiellement aqueux car l'eau est un réactif faiblement nucléophile par rapport à l'anion phosphate et ainsi la formation de l'ester pyrophosphorique peut être facilement obtenue dans ces conditions.

Deux mécanismes sont invoqués en ce qui concerne la phosphorylation, soit l'action propre de l'ester pyrophosphorique selon la réaction décrite précédemment, soit l'action phosphorylante du produit d'addition entre l'acide monoester phosphorique et la carbodiimide. Cette dernière conception représente un processus d'activation de l'anion :



En présence d'une base (pyridine ou trialkylamine) et de dicyclohexylcarbodiimide, l'acide phosphorique ou un monoester phosphorique réagit sur un excès de méthanol pour conduire exclusivement, dans le premier cas à l'acide diméthyl phosphorique et dans le second à l'acide monoalkylmonométhyl phosphorique (48, 58).



Cette méthode est très utilisée lorsque l'on désire faire réagir quantitativement un orthophosphate ou un monoester de l'acide phosphorique. C'est ainsi que l'on peut obtenir le phosphate de $\beta$-cyanoéthyl marqué ($^{32}P$) par action de l'acide phosphorique radioactif sur le $\beta$-cyanoéthanol (90) et former des nucléotides marqués par phosphorylation directe (97).

Les procédés généraux font appel à deux carbodiimides : la di (p-tolyl) carbodiimide et la di (cyclohexyl) carbodiimide. Elles permettent la préparation de deux esters de l'acide pyrophosphorique particulièrement intéressants : le tétra (p-nitrophényl) pyrophosphate et le di (cyanoéthyl) pyrophosphate.

1. *Tétra (p-nitrophényl) pyrophosphate.*

L'utilisation de ce composé a été proposé par MOFFATT et KHORANA (71) en 1958. Il est obtenu après plusieurs étapes qui consistent à préparer tout d'abord le p-nitrophénylate de sodium cristallisé que l'on fait réagir en milieu éther anhydre, sur l'oxychlorure de phosphore pour obtenir le tri (p-nitrophényl) phosphate. Cet ester neutre est hydrolysé en présence de dioxane

et d'eau par la lithine. L'addition de résine échangeuse d'ions (Amberlite IR 120 $H^+$) au milieu réactionnel permet d'éliminer la base minérale. Le filtrat, lavé à l'éther, est chauffé et acidifié. Une huile sédimente puis cristallise. Les cristaux sont constitués d'acide di (p-nitrophényl) phosphorique.

Le tétraester de l'acide pyrophosphorique qui servira à préparer l'ester phosphorique mixte neutre est formé dans le milieu réactionnel. C'est ainsi que l'on prépare le di (p-nitrophényl) phosphate de méthyle en dissolvant le diester aryl phosphorique dans le dioxane anhydre et en ajoutant à la liqueur la di (p-tolyl) carbodiimide. La di (p-tolyl)-urée se forme immédiatement et cristallise. Après dix minutes de contact on ajoute au milieu le méthanol. On abandonne une nuit la préparation dans un exsiccateur. Après ce temps on filtre pour éliminer l'urée bisubstituée formée. Le filtrat est évaporé à sec jusqu'à consistance sirupeuse. Le résidu est repris par le chloroforme. La liqueur chloroformique est traitée par l'eau, puis la phase organique est évaporée à siccité. Elle abandonne un résidu blanc qui est recristallisé dans l'éthanol aqueux et qui est constitué de p-nitrophényl phosphate de méthyle.

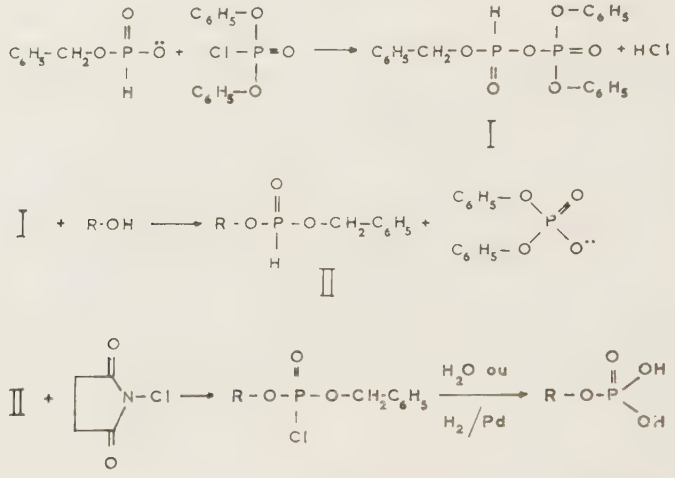
La dégradation de ce triester mixte est obtenue soit par hydrolyse alcaline, soit par hydrogénolyse dans l'éthanol chlorhydrique au moyen du platine d'ADAMS.

2. *Acide di (β-cyanoéthyl) pyrophosphorique.*

En présence d'alcool et de di (cyclohexyl) carbodiimide, l'acide β-cyanoéthyl phosphorique permet d'obtenir un acide diester mixte pyrophosphorique. La synthèse de l'acide β-cyanoéthyl phosphorique a été décrite par CHERBULIEZ et coll. (20). Le pyrophosphate est directement formé dans le milieu. L'ester mixte est facilement décomposé, sans qu'il soit besoin de l'isoler, en milieu alcalin par β élimination. Les conditions opératoires simples et les bons rendements rendent cette méthode particulièrement séduisante. Aussi a-t-elle été utilisée pour l'obtention de plusieurs nucléotides (49, 90).

Parmi les autres anhydrides d'acide utilisés comme agent de phosphorylation, signalons l'anhydride O-benzylphosphoreux-O-O-diphénylphosphorique (29). Ce réactif est obtenu en faisant réagir un monobenzylphosphite alcalin sur le chlorure de l'acide diphénylphosphorique. L'anhydride mixte réagit en présence d'une base sur un alcool pour donner le benzylphosphite d'alkoyle et l'acide diphénylphosphorique. L'oxydation de l'ester phosphoreux se fait en général par l'intermédiaire du chlorure de l'acide diester phosphorique au moyen du chlororure de N-succinamide. Le chlo-

rure d'acide est alors hydrolysé et il fournit l'acide diester phosphorique mixte qui soumis à l'hydrogénation catalytique conduit à l'acide monoalkyl phosphorique désiré.



## B. - SCISSIONS DES ESTERS PHOSPHORIQUES

### a) Scission hydrolytique des esters phosphoriques.

L'étude de l'hydrolyse des esters phosphoriques soit en milieu acide, soit en milieu alcalin, a retenu depuis fort longtemps l'attention des chimistes. Les travaux poursuivis, bien que non systématiques, ont montré que si certains esters étaient particulièrement labiles et libéraient aisément l'alcool et l'acide phosphorique, d'autres par contre étaient doués, dans les mêmes conditions opératoires d'une remarquable stabilité. En 1911, MALENGREAU et PRIGENT (67) ont montré que les acides faibles, tels que l'acide acétique, hydrolysaient plus rapidement les glycérophosphates que les acides forts tels que l'acide sulfurique. Cette observation, confirmée par FLEURY et COURTOIS (43), a donné lieu à un grand nombre de travaux qui ont montré que les variations de la vitesse d'hydrolyse en fonction du pH du milieu réactionnel diffèrent considérablement selon la classe de l'ester (acide mono et dialkoyl phosphorique, triester phosphorique) et la classe de l'alcool estérifié (alcool primaire, secondaire, tertiaire, phénol...).

L'intérêt pratique de telles études réside d'une part dans l'établissement des vitesses d'hydrolyse dans un but analytique pour caractériser les différentes classes d'esters que l'on peut envisager et d'autre part afin de préciser les conditions opératoires nécessaires pour effectuer les hydrolyses ménagées des esters mixtes.

L'étude théorique de la scission hydrolytique des esters phosphoriques a été réalisée par CHERBULIEZ et coll. (23) dont nous donnons ci-dessous un résumé de leurs principales conclusions.

1. *Scission hydrolytique des esters neutres symétriques.*

L'hydrolyse de ces esters s'avère extrêmement lente en milieu neutre mais est catalysée par les protons et encore davantage par les ions hydroxyles. La scission hydrolytique est considérée comme s'effectuant en deux étapes.

La première étape consiste en l'addition d'un cation sur l'hydrogène lié hémipolairement à l'atome de phosphore de l'ester. En raison de l'encombrement stérique de cet ion, l'anion correspondant n'a pas la possibilité de se fixer directement sur l'atome de phosphore doté d'une charge positive. L'anion se maintient dans une zone périphérique [1], et l'ensemble constitue ainsi un sel ou un hydroxyde de cation phosphonium complexe (75).

La nature du réactif implique donc quatre possibilités :

— le réactif est l'eau et l'hydrolyse est prise au sens strict du terme :

$$Ct^+ = H^+ \text{ et } An^- = HO^-$$

— le réactif est un acide, la scission est une acidolyse :
$Ct^+ = H^+$ et $An^- \neq HO^-$

— le réactif est une base, l'opération est une basolyse :
$Ct^+ \neq H^+$ et $An^- = HO^-$

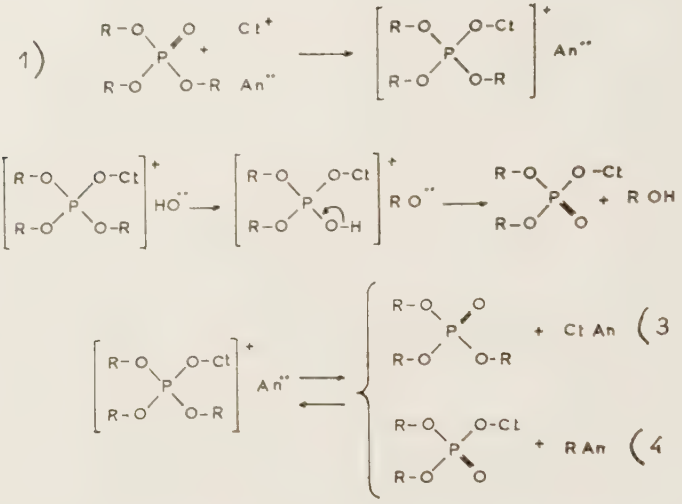
— le réactif est un sel et la scission une halolyse.

Dans un deuxième temps, le complexe formé évolue vers un état stable selon deux voies :

— soit selon un phénomène d'interposition [2] et conduit à la formation du sel de l'acide dialkyl phosphorique,

— soit selon une réaction de dissociation, selon un mécanisme inverse de la réaction d'addition. Si cette réaction se fait

avec détachement d'un cation elle régénère l'ester primitif (1), si elle est réalisée avec l'arrachement du reste alkoyl (R) (5) elle conduit à la scission hydrolytique.



En ce qui concerne l'hydrolyse au *sens strict* quelle que soit l'évolution du complexe, on aboutit à l'acide diester phosphorique. Par contre, au cours de l'*acidolyse* la réalité de la réaction de dissociation peut être montrée. En effet, dans des conditions expérimentales telles que l'estérification directe de l'alcool libéré par l'acide ne puisse être envisagée, on montre que l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique conduisent respectivement à la formation, à côté de l'acide dialkylphosphorique, à un chlorure d'alkoyle et à l'acide monoalkylphosphorique. La réaction d'interposition conduit à la formation d'anhydrides mixtes lorsque l'anion provient d'un oxyacide ou d'un halogénure d'acide dans le cas où l'anion provient d'acides halogénohydriques. Les anhydrides sont spontanément hydrolysés, ce qui permet d'expliquer le rôle catalytique des acides dans la scission hydrolytique des esters. La *basolyse* se manifeste par le fait qu'à des pH identiques l'ester est scindé à des vitesses différentes selon la base qui est mise en jeu. Le mécanisme de décomposition du complexe est préférentiellement l'interposition puisqu'opérées en présence de $H_2{}^{18}O$ l'alcool libéré est exempt d'oxygène lourd. L'*halolyse* doit être envisagé du fait que si l'on chauffe en solution aqueuse du phosphate d'éthyle, par exemple, avec du chlorure de lithium, on assiste à la formation de chlorure d'éthyle et à une variation du pH du milieu réactionnel qui commence par s'abaisser pour augmenter à nouveau. L'interprétation de ce phénomène demeure

néanmoins assez délicat : les parties respectives qui reviennent aux mécanismes de dissociation et d'interpositions varient avec le pH du milieu.

2. *Scission hydrolytique des acides mono et diestersphosphoriques.*

Les nombreuses expériences faites dans ce domaine montrent que les acides monoalkylphosphoriques sont hydrolysés en milieu acide et résistent particulièrement à la scission en milieu alcalin dans lesquels ils sont stables. Aux pH supérieurs à 8 l'hydrolyse est extrêmement lente. Pour les valeurs de pH comprises entre 8 et 1, la courbe des constantes de vitesse d'hydrolyse en fonction du pH part d'une valeur quasiment nulle en milieu alcalin pour s'élever et présenter un optimum pour des pH compris entre 4 et 5. La courbe s'abaisse ensuite pour présenter un minimum pour pH = 1, puis se relève à nouveau avec l'augmentation de l'acidité. L'hydrolyse des acides dialkylphosphoriques se fait plus facilement en milieu acide qu'en milieu alcalin, milieu dans lequel elle est touours extrêmement lente.

L'interprétation de cet ensemble de phénomènes peut s'expliquer par analogie avec ce qui a été admis pour l'hydrolyse des esters neutres. En effet, l'addition d'un cation sur l'oxygène lié hémipolairement au phosphore ne peut être obtenue que sur une molécule neutre. Il est donc nécessaire que les acides phosphoriques partiellement estérifiés soient sous forme de molécules non ionisées.

Si l'on note que les acides sont en général moins ionisés que leur sel, on comprend que :

— En milieu alcalin les acides mono et dialkylphosphoriques sont ionisés ($RO-PO(O_2)^{--}$ et $(RO)_2PO(O)^-$) et sont stables. Néanmoins le fait que dans les acides dialkylphosphoriques un seul oxygène porte une charge négative explique une certaine labilité ;

— En milieu acide, lorsque la concentration en protons est suffisante, les groupements hydroxylés acides ne sont pas ionisés et l'hydrolyse s'effectue dans les conditions satisfaisantes ;

— En milieu acide faible, l'hydrolyse peut être expliquée en fonction des données de M^lle^ BAILLY (5) et de DESJOBERT (34). Dans le cas des dérivés monoalkylphosphoriques on constate que le pH optimum de l'hydrolyse correspond au pK de l'acidité la plus forte, en d'autres termes lorsque la molécule est sous forme de monoalkylphosphate de sodium, c'est-à-dire lorsqu'il se trouve sous forme $(RO)\ PO_3HNa$.

En milieu alcalin, la saponification dépend de la valence du cation de la base mise en jeu. Ceci est en relation avec la proba-

bilité de rencontre entre ions acides et ions alcalins. L'hydrolyse est plus rapide avec les ions bivalents ($Ca^{++}$, $Ba^{++}$) qu'en présence d'ions monovalents ($Na^{+}$, $K^{+}$). La catalyse par les gels d'hydroxyde de lanthane peut être attribuée à ce phénomène.

La vitesse de l'hydrolyse en milieu acide dépend de la classe de l'alcool estérifié. C'est ainsi que CHERBULIEZ et coll. (19. 22, 24) ont étudié l'acidolyse de divers monoalkylphosphates d'alcools primaires et tertiaires. La vitesse de l'hydrolyse appréciée par le temps de demi-hydrolyse est une valeur commode de comparaison. Nous avons rassemblé dans le tableau n° 3 les principales données fournies par ces auteurs.

TABLEAU N° 3

*Temps de demi-hydrolyse (en heures) d'acides moncalkylés de l'acide phosphorique correspondant à des alcools primaires et tertiaires, à 100°, en fonction de l'acidité du milieu.*

| Alcool | Cl H | pH = 4,5 |
|---|---|---|
| PRIMAIRE : | | |
| éthyl | 46 | 31 |
| n-propyl | 69 | 38 |
| n-butyl | 115 | 58 |
| n-pentyl | 70 | 40 |
| n-hexyl | 90 | 46 |
| TERTIAIRE : | | |
| t-butyl | 0,01 | 0,11 |
| t-amyl | 0,01 | 0,16 |

L'examen des résultats contenus dans le tableau n° 3 montre que l'hydrolyse des monoesters d'alcools primaires est plus facile en milieu faiblement acide qu'en milieu d'acidité normale. Par contre, l'inverse apparaît lorsque l'on a affaire à des monoesters d'alcools tertiaires.

La présence de groupements fonctionnels sur le carbone en $\beta$ de l'alcool estérifié modifie également la vitesse d'hydrolyse en milieu alcalin. C'est ainsi que l'accélération de l'hydrolyse est produite à des degrés croissants dans l'ordre des groupements fonctionnels : $-SO_3H$, $-C=C-$, $-COOH$, $-CONH_2$ et CN. L'introduction dans la chaîne aliphatique d'une fonction amine provoque également une diminution de la stabilité à tous les pH. L'acylation de la fonction aminée se traduit par une augmentation de l'effet labilisant en milieu acide par une diminution en milieu acide faible

et n'apporte pas de modification en milieu alcalin. L'activité favorisante de ces groupements fonctionnels sur l'hydrolyse de la fonction ester diminue avec l'augmentation du nombre de groupements méthyléniques séparant les deux fonctions.

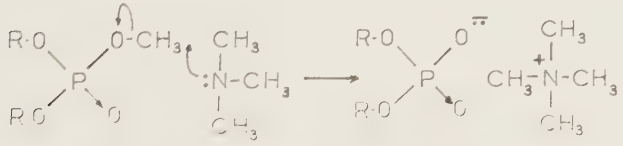
Au point de vue pratique nous avons vu déà que les esters mixtes possédant une chaine aliphatique et un reste aryl libèrent en premier le résidu aromatique. Les esters benzoïques sont plus fragiles que les esters phénoliques.

### b) Scission au moyen des amines tertiaires.

Les esters phosphoriques sont des agents d'alkoylations. C'est ainsi que NOLLER et DUTTON (75) ont pu préparer des esters phénoliques par action sur le phénol de divers phosphates monoalkoylés. Les rendements sont cependant faibles en raison de la stabilité de la liaison ester phosphorique. Cependant, en présence d'amines tertiaires, l'attaque électrophile de l'azote par les esters neutres présente un intérêt certain pour la scission des dérivés mixtes. En fait, ce sont les chaines les plus courtes des esters mixtes qui sont les plus réactives.

Divers exemples de telles scissions peuvent être relevés dans la littérature ; ainsi BADDILEY et coll. (2) ont observé que différents tri-esters ( tri(p-nitrobenzyl) phosphate, tri(p-bromobenzyl) phosphate, tri(5-chloro 2: 3-1': 3' dioxatétraméthylenebenzyl) phosphate ) réagissent sur la N-méthylmorpholine pour donner les sels d'acides diestérifiés phosphoriques du N,N méthyl-aryl, morpholinum correspondant. MOFFATT et KHORANA (71) ont mis en évidence la formation de di(p-nitrophényl) phosphate de N-méthylpyridinium par action à froid du tri(p-nitrophényl) phosphate de méthyle sur la pyridine.

Cette réaction a surtout été utilisée par CHABRIER, SELIM, CHEYMOL et LEDUC (18, 27) pour hydrolyser les esters mixtes méthyliques phosphoriques. En effet, ces esters méthyliques mixtes ont la propriété de réagir sur la triméthylamine pour donner en milieu acétonique les sels de tétraméthylammonium des acides diesters phosphoriques



Les sels de tétraméthylammonium sont solubles dans l'eau et dans les solutions hydro-alcooliques. Pour isoler les acides phosphoriques diestérifiés, il suffit de faire passer la liqueur sur une résine échangeuse de cations, du type Amberlite IR 120. On recueille une solution acide qu'il suffit de concentrer sous vide pour obtenir l'acide diester phosphorique recherché.

c) **Hydrogénolyse.**

La scission des esters par hydrogénolyse n'est applicable que dans le cas des esters mixtes aryl-aliphatiques. Seul le reste arylique est réduit et est éliminé sous forme de carbure saturé cyclohexanique. Les esters phénoliques sont les plus stables, les dérivés benzyliques les plus fragiles. Les groupements fonctionnels substituant sur le cycle aromatique modifient la stabilité.

En général, la scission est obtenue par hydrogénation catalytique en présence de catalyseur (platine d'ADAMS, charbon platiné, palladium). Cette opération est intéressante lorsque le groupement que l'on désire conserver sous forme d'ester est stable à l'hydrogénation. Certains esters de composés biologiques ne peuvent être scindés par cette méthode car la copule hydrocarbonée est trop fragile.

⁂

Les données que nous avons rassemblées montrent qu'une grande variété de techniques ont été proposées dans le but de synthétiser les esters phosphoriques. Le problème à résoudre présente des solutions qui varient en fonction de l'alcool mis en œuvre et de la nature de l'ester phosphorique que l'on désire obtenir. L'acide phosphorique lui-même n'est pas un agent d'estérification, aussi est-il nécessaire d'utiliser ses dérivés et ses sels. Le chlorure et l'anhydride de l'acide phosphorique sont susceptibles de réagir sur eux-mêmes pour donner des dérivés d'acides polyphosphoriques plus ou moins condensés.

Il faut noter que les rendements des méthodes de phosphorylation directes sont en général médiocres. Il est nécessaire de perdre une grande partie de l'agent estérifiant et de l'alcool à estérifier. Par contre les méthodes spécifiques permettent des rendements élevés, mais nécessitent de multiples étapes. Le choix du procédé à adopter dans un cas particulier est commandé par un certain nombre d'impératifs parmi lesquels la possibilité de sacrifier une partie plus ou moins grande de l'alcool est importante. La phosphorylation d'un alcool simple tel que l'éthanol ne peut être envisagée de la même manière que celle d'un nucléotide.

Les acides monoalkylphosphoriques d'alcools primaires simples sont obtenus facilement avec des rendements convenables soit

par action des halogénures d'alkoyles sur le phosphate neutre de sodium, soit par action de l'anhydride phosphorique sur les alcools, suivi de l'hydrolyse des esters d'acides polyphosphoriques et des acides dialkylphosphoriques formés. Les acides monoalkylphosphoriques d'alcools secondaires sont plus difficiles à obtenir et ne sont en fait préparés, dans des conditions satisfaisantes, que par l'utilisation de l'anhydride phosphorique comme agent estérifiant. Les monoesters d'alcools tertiaires sont accessibles par oxydation des esters phosphoreux correspondants.

Les acides dialkylphosphoriques ne sont pas préparés, en règle générale, par phosphorylation directe mais sont obtenus par hydrolyse partielle des esters neutres.

Ces derniers sont facilement atteints par action du phosphate d'argent sur les halogénures d'alkoyle ou par action de l'oxychlorure de phosphore sur l'alcool au sein de la pyridine.

L'obtention des esters d'alcools biologiques nécessite la mise en œuvre de méthodes spécifiques longues et délicates. Parmi toutes celles préconisées, il semble qu'à l'heure actuelle la plus satisfaisante consiste à utiliser l'acide béta cyanoéthylphosphorique. Ce dernier, transformé en ester symétrique de l'acide pyrophosphorique au moyen d'une carbodiimide conduit à un ester mixte qui se dégrade, dans des conditions douces, par béta-élimination en acrilonitrile et en ester phosphorique désiré.

# OBJET DU TRAVAIL

Parmi les composés naturels contenant de l'acide phosphorique sous forme estérifiée, il faut citer l'amidon naturel. On sait que ce dernier renferme toujours du phosphore (environ 0,1 % exprimé en $P_2O_5$) qui se trouve sous forme de phosphatide en liaison lâche dans les amidons du type blé (82) et combiné comme ester dans la chaîne du polyoside dans les amidons de type pomme de terre (80). Si de nombreux travaux ont été consacrés à l'estérification de l'amidon par divers acides organiques et minéraux (acétique, cinnamique, benzoïque, p-toluène sulfonique, nicotinique, nitrique, sulfurique (40), peu de recherches ont été effectuées dans le cadre de sa phosphorylation. En fait, seuls KARRER, KŒNIG et USTERI (54) ont décrit en 1943 la préparation d'un ester phosphorique de l'amidon qui, isolé sous forme de dérivé sodique, renferme, selon les préparations, de 9,4 à 11,5 % de phosphore combiné. Après hydrolyse chimique au moyen de l'acide chlorhydrique normal pendant deux heures à 100°, ces auteurs n'ont retrouvé que 89 % de phosphore libéré sous forme d'acide phosphorique.

Ces données nous ont incité à entreprendre des recherches sur l'estérification phosphorique de l'amidon. On peut prévoir que l'acide phosphorique estérifie 3 hydroxyles libres par unité glucosidique, à savoir : une fonction alcool primaire portée par le carbone 6 et deux fonctions alcools secondaires portées par les carbones 2 et 3.

Il était donc important de pouvoir comparer, dans des conditions expérimentales bien précises, les vitesses d'hydrolyse des liaisons esters contractées entre l'acide phosphorique et les alcools primaires d'une part, et les alcools secondaires de l'autre. Il était également intéressant d'établir dans des cas précis les conditions opératoires permettant de récupérer la totalité du phosphore combiné sous forme d'acide phosphorique libre, après hydrolyse.

Dans une première partie de nos recherches nous avons procédé à la préparation de divers acides monoalkylphosphoriques d'alcools primaires (n-propanol, n-butanol, n-amylol) et d'alcools secondaires (iso-propanol, cyclohexanol). Nous avons également obtenu un ester phosphorique de l'amidon de composition constante en phosphore combiné.

Nous avons ensuite étudié la cinétique de l'hydrolyse des acides monoestersphosphoriques obtenus dans diverses conditions opératoires afin, en particulier, de comparer les résultats obtenus dans le but de différencier la résistance à l'hydrolyse des esters d'alcools primaires et d'alcools secondaires.

Nous avons poursuivi notre travail en déterminant les cinétiques de la dégradation hydrolytique de l'ester phosphorique de l'amidon en suivant celle-ci à la fois par la libération de l'acide phosphorique combiné et par l'apparition du pouvoir réducteur résultant de la rupture des liaisons osidiques du polyoloside estérifié.

L'ensemble des données analytiques recueillies nous a permis dans une dernière partie de formuler une hypothèse concernant la structure probable de l'ester phosphorique de l'amidon que nous avons préparé.

C'est l'ensemble des techniques mises en œuvre et des résultats obtenus que nous décrirons dans les différents chapitres de notre thèse.

# RECHERCHES PERSONNELLES

## CHAPITRE I

## PREPARATION D'ESTERS PHOSPHORIQUES

Nous avons préparé les différents composés suivants : trois acides mono-alkyl phosphoriques d'alcools primaires (n-propyl, n-butyl et n-amyl), deux acides mono-alkyl phosphoriques d'alcools secondaires (iso-propyl, cyclohexyl), et enfin l'ester phosphorique de l'amidon.

Le choix du mode de préparation a été fixé en fonction de la nature de l'alcool à estérifier. C'est ainsi que nous avons opéré soit par action du bromure d'alkoyle sur le phosphate neutre de sodium, soit par action de l'anhydride polyphosphorique en milieu acide phosphorique sur l'alcool, soit dans le cas de la phosphorylation de l'amidon par action de l'oxyychlorure de phosphore sur le polyoloside en milieu pyridinique.

Les acides monoalkylphosphoriques ont été isolés sous forme de leurs sels de baryum ; l'ester phosphorique de l'amidon a été obtenu sous forme de son dérivé sodé.

L'analyse des produits selon le protocole décrit par KERAMIDAS (55) a été effectuée en ce qui concerne leur teneur en phosphore par la méthode de FLEURY et LECLERC (44) après minéralisation selon DELSAL et MANHOURI (33). Le baryum a été dosé classiquement par gravimétrie sous forme de sulfate (DESJOBERT, 35) et le sodium, après minéralisation de l'ester par photométrie de flamme.

### A. - PREPARATION DU MONOPROPYLPHOSPHATE DE BARYUM

Nous avons utilisé la technique de DESJOBERT (35), c'est-à-dire l'action du phosphate de sodium sur le bromure d'alkoyle. Celui-ci a été obtenu selon le processus classique par action de l'acide bromhydrique naissant sur le propanol. L'halogénure d'al-

koyle a été convenablement lavé et desséché (rendement 53 % par rapport à la quantité d'alcool mis en jeu. Br-$C_3H_7$ : 123,0 ; P.E. = 70°9).

L'estérification a été réalisée de la manière suivante :

— On place dans un ballon de verre épais :

| | |
|---|---|
| Solution N de soude . . . . . | 250 ml |
| $PO_4Na_2H$ (12 $H_2O$) . . . . . | 89,5 g (0,25 ml) |
| Eau distillée . . . . . q.s.p. . . . | 450 ml |
| Bromure de propyle . . . . . | 30,8 g (0,25 ml) |

Le récipient est soigneusement bouché, le bouchon étant assuré sur son assise par un contre-bouchon métallique vissé sur le goulot. On porte à l'étuve à 60° en agitant de temps en temps. On effectue des prélèvements en fonction du temps. Sur ces prises d'essais on effectue le dosage de l'acide bromhydrique apparu et de l'acide phosphorique restant en solution. Nous avons rassemblé dans le tableau n° 4 les résultats des essais.

TABLEAU N° 4

*Action du phosphate trisodique sur le bromure de propyle en fonction du temps à 60° C.*

| Durée de la réaction (en heures) | $Br^-$ formé (en % de la quantité de Br-R mis en jeu) | $PO_4^{---}$ disparu (en % de la quantité de phosphate mis en jeu) |
|---|---|---|
| 48 | 35,5 | 27,5 |
| 72 | 49,0 | 48,0 |
| 96 | 57,5 | 53,5 |

L'examen des résultats contenus dans le tableau n° 4 montre que l'hydrolyse spontanée du bromure d'alkoyle est faible puisqu'il y a proportionnalité entre la libération de brome à l'état de bromure et la disparition du phosphore minéral. Le rendement de l'opération est d'environ 93 %. Au bout de 96 heures de contact nous avons éliminé le bromure d'alkoyle qui n'a pas réagi et nous avons procédé à l'isolement de l'ester. Cette opération nécessite plusieurs étapes.

a) **Elimination des orthophosphates non combinés.**

On ajoute à la liqueur provenant de l'opération précédente une quantité exactement connue de solution à 20 g pour 100 ml d'acétate de baryum. Le calcul de ce volume est fait de manière

à assurer la précipitation de tout l'orthophosphate libre (déterminé après dosage) augmenté d'un excès de 5 %. Le pH du milieu est ajusté au rose franc de la phénol-phtaléine par addition d'une quantité suffisante de lessive de soude. Le phosphate de baryum précipite. Il est éliminé par filtration sur Büchner. On lave le précipité à l'eau distillée. Les eaux de lavage sont réunies au filtrat. On vérifie l'absence d'orthophosphate en solution par la méthode de FLEURY et LECLERC (44).

b) **Isolement du sel de baryum de l'acide monopropylphosphorique.**

La liqueur contient le monopropylphosphate disodique des traces de dipropylphosphate monosodique et du bromure de sodium. Les acides sont transformés en leurs sels de baryum par addition d'un volume connu de solution à 20 g d'acétate de baryum pour 100 ml. Ce volume est calculé à partir des données analytiques augmenté d'un excès de 10 %. Le pH est ajusté de nouveau au rose franc de la phénol-phtaléine par addition de lessive de soude. La liqueur est alors additionnée d'un volume égal d'alcool à 90° et le mélange est abandonné une nuit au réfrigérateur à + 4° C. On obtient un précipité que l'on recueille par filtration et qu'on lave au moyen d'alcool à 45° jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus de réaction positive aux ions bromures.

c) **Isolement du monoester.**

Les solubilités du sel de baryum de l'acide monopropylphosphorique en fonction de la température sont les suivantes (7) :

| | |
|---|---|
| 20°5 | 8,08 g dans 100 g d'eau |
| 60° | 6,98 g dans 100 g d'eau |
| 85° | 3,87 g dans 100 g d'eau |

Le produit brut isolé précédemment est dissous dans un volume d'eau convenable pour obtenir une solution saturée à froid. On porte alors la liqueur à l'ébullition et on filtre rapidement sur verre d'Iena en s'aidant d'une aspiration à la trompe à eau. On essore soigneusement, on lave le précipité avec de l'eau bouillante. Le produit est séché dans un excicateur à vide sur anhydride phosphorique.

Nous avons ainsi obtenu 10,5 g de sel de baryum de l'ester phosphorique (soit un rendement de 25 % par rapport à la quantité de bromure d'alkoyle ayant réagi. Nous avons isolé dans ces conditions le sel di-hydraté de formule :

$C_3H_7$-O-$PO_3$BA, 2 $H_2O$ P.M. = 311

dont l'analyse nous a donné les résultats suivants :

| | | | |
|---|---|---|---|
| trouvé : P(%) : | 10,11 | Ba (%) : | 43,75 |
| théorie : P(%) : | 9,87 | Ba (%) : | 44,05 |

## B. - PREPARATION DU MONO n-BUTYLPHOSPHATE DE BARYUM

Nous avons adopté pour la préparation de ce corps l'action de l'anhydride phosphorique en milieu acide phosphorique sur le n-butanol. Nous avons opéré de la manière suivante :

— Dans un ballon à col rodé de 100 ml de capacité on place 40 g d'acide phosphorique anhydre. La température est portée au voisinage de 60° et on ajoute par petites portions 8 g d'anhydride phosphorique. On agite vivement de manière à avoir une phase homogène. On refroidit au bain de glace et on ajoute par petites portions 15 g de n-butanol. On munit le ballon d'un réfrigérant à reflux porteur d'une garde au chlorure de calcium et on porte au bain-marie bouillant pendant 18 heures.

Au bout de ce temps on laisse la préparation revenir à la température ambiante et on jette la phase liquide dans 3 litres d'eau glacée. On neutralise le milieu en ajoutant tout d'abord 40 g de carbonate de baryum, puis une solution de baryte de manière à amener le pH au rose franc à la phénol-phtaléine. Le volume de la liqueur est voisin de 4 litres. On filtre pour éliminer le phosphate de baryum. Les liqueurs sont concentrées sous vide pour amener le volume de la préparation à environ 1 litre. On laisse refroidir. On porte la solution à l'ébullition. Il se forme un précipité cristallin que l'on isole par filtration rapide de la liqueur chaude sur verre d'Iena. On lave à l'eau bouillante, on essore rapidement et on sèche le produit dans un excicateur sur anhydride phosphorique.

Nous avons obtenu ainsi 15.5 g de butylphosphate de baryum dihydraté de formule :

$C_4H_9$-O-$PO_3Ba$, 2 $H_2O$ P.M. = 325

soit un rendement de 18,5 % par rapport à l'alcool mis en œuvre. L'analyse de ce composé nous a donné les résultats suivants :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| trouvé : | P(%) : | 9,45 | | Ba(%) : | 42,4 |
| théorie : | P(%) : | 9,50 | | Ba(%) : | 42,1 |

## C. - PREPARATION DU MONO n-AMYLPHOSPHATE DE BARYUM

Nous avons adopté le même mode opératoire que celui décrit en ce qui concerne la préparation du sel de baryum de l'acide mono n-butyl phosphorique. Nous avons obtenu 5.3 g de sel anhydre de formule :

$C_5H_{11}$-O-$PO_3Ba$ P.M. = 303

soit un rendement de 10,3 % par rapport à la quantité d'alcool mis en jeu. L'analyse du composé nous a donné les résultats suivants :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| trouvé : | P(%) : | 10,4 | | Ba(%) : | 44,2 |
| théorie : | P(%) : | 10,2 | | Ba(%) : | 45,2 |

## D. - PREPARATION DU MONO-ISO-PROPYLPHOSPHATE DE BARYUM

Nous avons tout d'abord essayé d'obtenir ce composé par action du bromure d'isopropyl sur le phosphate neutre de sodium dans les mêmes conditions analogues à celles qui nous ont conduit à préparer l'ester du n-propanol. La température a été fixée à 50° (soit 10° inférieure à celle du point d'ébullition du bromure d'alkoyle). Nous avons suivi la marche de la réaction comme précédemment. Les résultats sont rassemblés dans le tableau n° 5.

TABLEAU N° 5

*Action du phosphate trisodique sur le bromure d'isopropyle.*

| Durée de la réaction (en jours) | $Br^-$ apparu (en % de la quantité de Br-R mis en jeu) | $PO_4^{---}$ disparu (en % de la quantité de phosphate mis en jeu) |
|---|---|---|
| 3 | 26,4 | 1 |
| 7 | 44,7 | 5,2 |
| 11 | 55,8 | 14,0 |
| 21 | 70,6 | 24,2 |

L'évolution de la réaction étant très lente d'une part, et d'autre part le rendement de l'estérification étant faible par rapport à l'hydrolyse de l'halogénure d'alkoyle, nous avons abandonné cette technique au profit de l'estérification au moyen de l'anhydride phosphorique en milieu acide phosphorique.

Les conditions opératoires sont les mêmes que celles décrites pour la préparation des sels de baryum des esters phosphoriques du n-butanol et du n-amylol. Nous avons mis en œuvre 20 g d'alcool isopropyle pour des quantités de 40 g d'acide phosphorique anhydre et de 8 g d'anhydride phosphorique.

Nous avons recueilli 31 g de sel de baryum de l'acide mono-isopropyl phosphorique dihydraté de formule :

$C_3H_7\text{-}O\text{-}PO_3Ba,\ 2\ H_2O$ P.M. = 311

soit un rendement de 30 % par rapport à la quantité d'alcool mis en œuvre. L'analyse du composé nous a donné les résultats suivants :

trouvé : P (%) : 9,84 Ba (%) : 43,34

théorie : P (%) : 9,97 Ba (%) : 44,05

## E. - PREPARATION DU MONO-CYCLOHEXYLPHOSPHATE DE BARYUM

Nous avons estérifié le cyclohexanol au moyen du mélange anhydride phosphorique : acide phosphorique (8/40, p. p). 20 ml de cyclohexanol (soit 29,3 g) ont été mis en œuvre. L'estérification a été conduite à la température du laboratoire en abandonnant le mélange dans un ballon soigneusement bouché. Au bout d'un temps déterminé, la liqueur est versée dans 1 litre d'eau glacée. La solution est neutralisée par un excès d'eau de baryte jusqu'à rose franc à la phénolphtaléine. L'excès de baryte est éliminé en faisant barboter dans la liqueur un courant de gaz carbonique jusqu'à cessation de formation de précipité. On filtre pour éliminer le phosphate de baryum et le carbonate de baryum insolubles. Le filtrat est concentré sous vide jusqu'à ce que l'on observe un dépôt abondant sur les parois du ballon. On ajoute alors une quantité d'eau juste nécessaire pour faire dissoudre à froid le précipité. On porte à l'ébullition et on recueille le précipité formé sur verre d'Iéna. On lave à l'eau bouillante et on sèche le produit dans un excicateur à vide sur anhydride phosphorique.

Nous avons effectué trois essais qui se différencient par la durée de contact entre le mélange phosphorylant et l'alcool. C'est ainsi que nous avons recueilli :

au bout de 2 jours de contact : 5 g de composé
au bout de 4 jours de contact : 11,7 g de composé
au bout de 6 jours de contact : 9 g de composé

Le temps de contact de quatre jours à la température du laboratoire dans les conditions décrites conduisent au meilleur rendement, soit 11,3 % par rapport à la quantité d'alcool mis en jeu.

Après recristallisation du mélange des trois produits que nous avons isolés, nous avons obtenu le mono-cyclohexylphosphate de baryum dihydraté de formule :

$C_6H_{11}$-O-$PO_3Ba$, 2 $H_2O$ P.M. = 351

dont l'analyse nous a donné les résultats suivants :

| | | | |
|---|---|---|---|
| trouvé : P (%) : | 8,7 | Ba (%) : | 38,6 |
| théorie : P (%) : | 8,8 | Ba (%) | 39,0 |

## F. - PREPARATION DU SEL DE SODIUM DE L'ESTER PHOSPHORIQUE DE L'AMIDON

Nous avons estérifié l'amidon soluble de DUMAZERT et SANTONI (38) par action de l'oxychlorure de phosphore en milieu pyridinique.

a) **Préparation de l'amidon soluble de DUMAZERT et SANTONI** (38).

La préparation de cet amidon soluble nécessite tout d'abord l'obtention de l'amidon soluble de LEULIER (64).

*1. — Amidon soluble selon LEULIER* (64) *:* on place dans un ballon de 500 ml de capacité 100 g d'alcool à 95° ainsi que 5 g d'acide sulfurique concentré (d = 1,83) et 25 g d'amidon de blé. On agite et on adapte au col du ballon un réfrigérant à reflux. Le ballon est immergé dans un bain-marie bouillant. On porte la liqueur hydroalcoolique à l'ébullition pendant quinze minutes. Au bout de ce temps on laisse la préparation refroidir et on recueille l'amidon sur un filtre à plis. On le lave à l'alcool à 95° en prolongeant le lavage jusqu'à ce que le filtrat ne rougisse plus le papier de tournesol. On fait un dernier lavage à l'alcool et on sèche l'amidon dans un excicateur sur anhydride phosphorique.

*2. — Amidon de DUMAZERT et SANTONI* (38) : on met en suspension dans 50 ml d'eau distillée froide 10 g d'amidon soluble LEULIER. On chauffe au bain-marie jusqu'à obtention d'une solution colloïdale trouble. On laisse la préparation refroidir jusqu'à ce que sa température soit voisine de 60° C. On ajoute alors 50 ml de lessive de soude à 40 %. En agitant, on constate que la liqueur devient limpide. Le liquide encore tiède est jeté dans 300 ml d'éthanol à 95°. Il se produit un abondant précipité que l'on isole sur Büchner en s'aidant d'une aspiration à la trompe à eau. Le produit se présente sous forme d'une masse pâteuse. On la met en contact avec une solution normale de soude alcoolique et on agite jusqu'à ce que le produit devienne pulvérulent. On lave rapidement à l'alcool. La poudre obtenue est redissoute dans le minimum d'eau distillée froide. On ajoute à cette solution de l'acide acétique cristallisable jusqu'à réaction franchement acide au papier de tournesol, puis quatre volumes d'alcool. On provoque la précipitation de l'amidon que l'on isole sur Büchner, que l'on lave abondamment à l'alcool, puis à l'éther sec et enfin que l'on dessèche dans un excicateur à vide sur anhydride phosphorique.

b) **Phosphorylation de l'amidon.**

On place dans un erlenmeyer de 150 ml de capacité 30 ml de pyridine anhydre. On refroidit au bain-marie. Sous agitation magnétique on ajoute lentement 4 ml d'oxychlorure de phosphore. On ajoute à la préparation sous agitation 2 g d'amidon de DUMAZERT et SANTONI par petites fractions. On bouche soigneusement et on laisse le mélange revenir lentement à la température ambiante. On porte alors la préparation dans une étuve réglée à 75° C pendant quatorze heures. Au bout de ce temps le mélange réactionnel a pris une légère teinte brune. On verse celui-ci dans

300 ml d'éthanol à 90° refroidi au bain de glace, on agite et on laisse décanter pendant quelques heures. Le précipité est recueilli par filtration sur verre d'Iéna et on le lave à l'éthanol absolu jusqu'à ce que le produit soit parfaitement pulvérulent. Il est ensuite placé dans un bécher contenant 100 ml d'eau distillée. Le pH du milieu est alcalinisé par addition de soude normale jusqu'à coloration rose franc de la phénol-phtaléine. Le dérivé sodique précipite. On le recueille par centrifugation. Il est lavé deux fois avec de l'eau distillée, deux fois avec de l'éthanol absolu et deux fois avec de l'éther sulfurique sec. On le dessèche enfin dans un excicateur à vide sur anhydride phosphorique.

Nous avons obtenu ainsi 3 g d'un produit se présentant sous forme d'une poudre parfaitement blanche, amorphe, insoluble dans l'eau et donnant un gel en milieu alcalin.

L'analyse de ce produit nous a donné les résultats suivants :

| | | |
|---|---|---|
| Phosphore (%) : 13,8 | soit 0,63 mEq par g. |
| Sodium (%) : 14,55 | soit 0,44 mEq par g. |

CHAPITRE II

# ETUDE DES VARIATIONS DE LA VITESSE D'HYDROLYSE D'ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES EN FONCTION DU pH

Dans une première série d'essais nous avons étudié les variations de l'hydrolyse des cinq acides monoalkylphosphoriques que nous avons préparés en fonction du pH du milieu réactionnel. La concentration en ester a été fixée dans tous les cas à M/40. Nous avons opéré de la manière suivante :

## A. - PREPARATION DES SOLUTIONS D'ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES M/20

On place dans un ballon un poids p g de sel de baryum correspondant à 5 mMoles de composé, 1,77 g de sulfate de sodium ($SO_4Na_2$, 10 $H_2O$) (soit 5,5 mMoles) et 75 ml d'eau. On porte à l'ébullition pendant quelques minutes puis on laisse refroidir lentement. On filtre, la liqueur est recueillie sans perte dans un ballon jaugé de 100 ml de capacité. On porte au trait de jauge avec les eaux de lavage du filtre.

On vérifie que la solution ne contient plus d'ions baryum. On dose après minéralisation le phosphore contenu dans une prise d'essai aliquote afin de connaître la teneur exacte de la liqueur en ester phosphorique.

## B. - HYDROLYSE

Dans chacun des tubes d'une série contenant 2 ml des différents tampons de CLARK (28) correspondant à des pH s'étalant de pH = 1 à pH = 8, on place 2 ml de la liqueur précédente. Les tubes sont scellés puis immergés dans un bain-marie bouillant. Au bout d'un temps convenable, déterminé au cours d'un essai préliminaire, on retire les tubes et on les refroidit dans un courant d'eau. On dose dans chacune des solutions l'acide phosphorique libre par la méthode colorimétrique de FLEURY et LECLERC (44).

## C. - RESULTATS

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hydrolyse calculés en effectuant le rapport de la quantité d'acide phosphorique libéré à la quantité d'acide phosphorique contenu dans l'ester mis en jeu multiplié par cent.

Les résultats relatifs à l'hydrolyse des esters que nous avons préparés sont présentés sous forme de courbes dans le graphique de la figure n° 1.

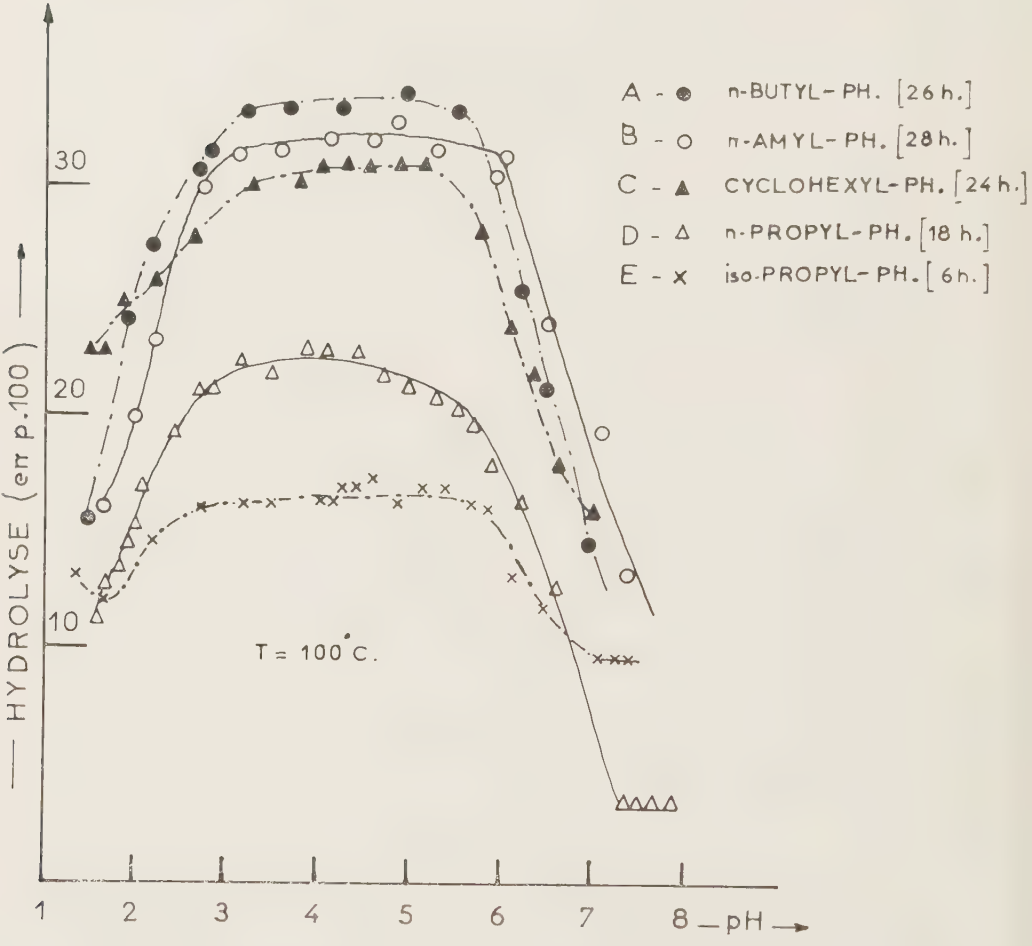



Figure n° 1. — *Courbes représentatives de la variation de l'hydrolyse de cinq acides mono-alkyl phosphoriques en fonction du pH. A - n-butyl phosphate (temps d'hydrol. : 26 heures) ; B - n-amyl phosphate (temps d'hydrol. : 28 heures) ; C - cyclohexyl phosphate (temps d'hydrol. : 24 heures) ; D - n-propyl-phosphate (temps d'hydrol. : 18 heures) ; E - iso-propyl phosphate (temps d'hydrol. : 6 heures).*

L'examen des résultats que nous avons obtenus, explicités dans les graphiques de la figure n° 1, montre qu'aux erreurs expérimentales près, quelle que soit la nature du monoester étudié, la vitesse d'hydrolyse demeure constante entre pH : 3 et pH : 5,5. Nous n'avons pas trouvé de pH optimum d'hydrolyse mais une zone comprise entre ces deux valeurs pour laquel'e la scission hydrolytique se fait dans les conditions optimales. En dehors de cette zone les esters sont relativement stables et l'hydrolyse est pratiquement nulle.

On ne note aucune différence de comportement entre les esters d'alcools primaires et ceux des alcools secondaires.

Nous avons cherché à vérifier dans une série d'essais que la zone de labilité en pH faiblement acide est comprise entre la valeur du pK de l'acidité la plus faible et celle du pK de l'acidité la plus forte de l'acide monoalkylphosphorique. Nous avons, à titre d'exemple, établi les courbes de neutralisation des acides monopropylphosphorique et mono-isopropylphosphorique.

Ces essais ont été effectués sur des solutions 0,05 Molaire d'acide qui ont été obtenues en faisant dissoudre 5 mMoles de sel de baryum de l'acide dans 50 ml d'eau. La solution a été admise au sommet d'une colonne de chromatographie de 25 ml de haut et de 20 mm de large contenant 20 g de résine polystyrène sulfonée sous forme R - $SO_3H$ (DOWEX 50, granulés de 0,35 à 0,45 mm de diamètre). La vitesse d'écoulement du flux a été réglée à 0,5 ml par minute et l'effluent a été recueilli dans un ballon jaugé de 100 ml de capacité. Le volume a été porté au trait de jauge à l'aide des eaux de lavage de la colonne.

Les courbes de neutralisation ont été déterminées sur des prises d'essais de 40 ml de la solution d'acide au moyen d'affusions successives de 0,1 ml de solution normale décarbonatée de soude. Les différents pH ont été mesurés en atmosphère privée de gaz carbonique, après un temps d'équilibrage de cinq minutes après chaque addition de liqueur alcaline. L'homogénéisation du milieu était assurée au moyen d'un agitateur électromagnétique et la fixité de la température a été maintenue à l'aide d'un bain d'eau assurant une température régulière de 25° C. Les pH ont été mesurés électrométriquement à l'aide d'un pHmètre à électrode de verre (sensibilité : 1/100° d'unité pH).

La figure n° 2 contient les courbes de neutralisation des deux acides monoesterphosphoriques et celle relative à l'acide phosphorique lui-même, à titre comparatif.

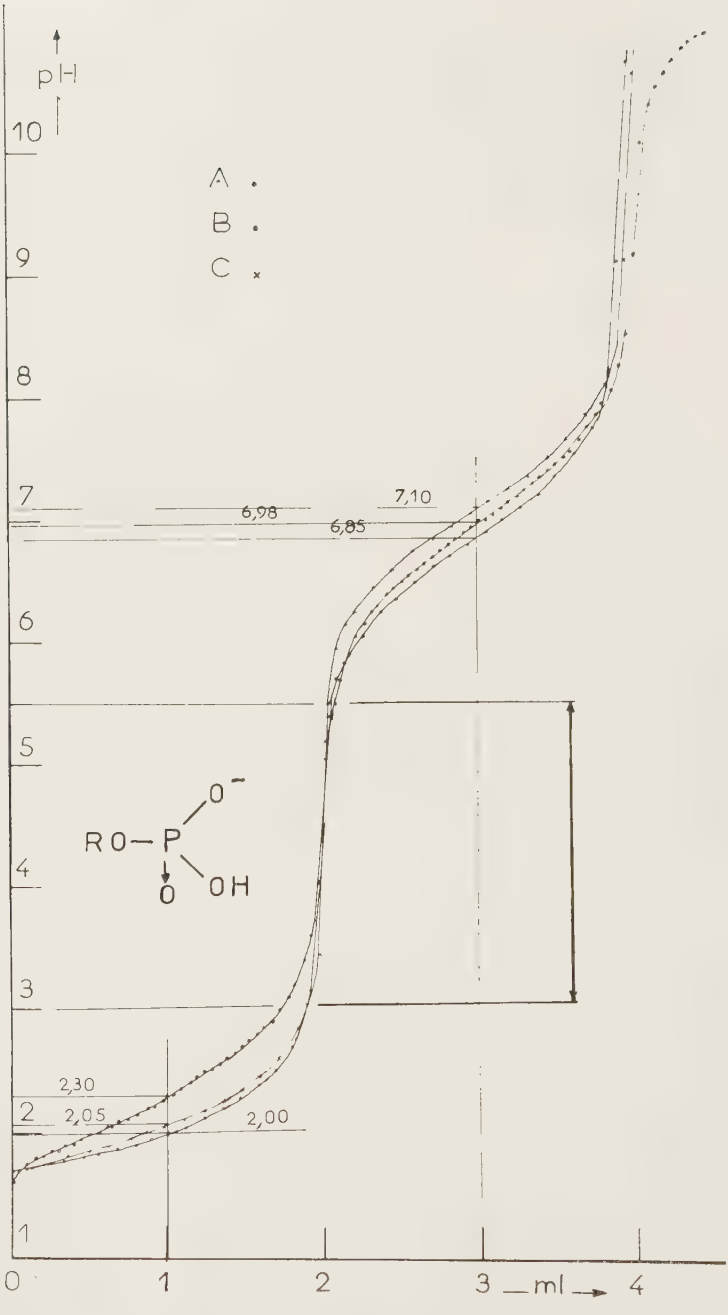



Figure n° 2. — *Courbes de neutralisation de l'acide phosphorique (A), de l'acide mono-iso-propyl phosphorique (B) et de l'acide mono-propyl phosphorique (C).*

A partir des données expérimentales nous avons déterminé les constantes $pK'_1$ et $pK'_2$ correspondant respectivement à l'acidité la plus forte et à la deuxième acidité. La première valeur est calculée d'après la relation :

$$pK'_1 = \frac{1}{\text{Log } K'}$$

dans laquelle K' est donné par la formule de VAN SLYKE relative aux acides forts :

$$K' = \frac{(H)^+ \quad (B + (H)^+)}{C - (B + (H)^+)}$$

Dans cette formule, B représente la concentration de la base ajoutée, et C la concentration de l'acide.

Nos résultats sont les suivants :

| | | |
|---|---|---|
| acide phosphorique | $pK'_1 = 2{,}12$ | $pK'_2 = 6{,}98$ |
| acide mono-propyl phosphorique | $pK'_1 = 1{,}86$ | $pK'_2 = 7{,}10$ |
| acide mono-iso-propyl phosphorique | $pK'_1 = 1{,}85$ | $pK'_2 = 6{,}85$ |

On notera également que c'est bien dans la zone des valeurs de pH comprises entre pH = 3 et pH = 5,5 que se rencontre l'ion $R - O - PO_2OH^-$

CHAPITRE III

# COMPARAISON DES VITESSES D'HYDROLYSE D'ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES, D'ALCOOLS PRIMAIRES ET SECONDAIRES EN MILIEUX ACÉTIQUE ET SULFURIQUE

Nous avons étudié la cinétique de l'hydrolyse des acides monoalkylphosphoriques d'alcools primaires et secondaires en solution normale acétique et en solution normale sulfurique. L'hydrolyse acétique a été réalisée à 100°, les hydrolyses sulfuriques à 100° et à 120°.

## A. - HYDROLYSE DES ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES D'ALCOOLS PRIMAIRES

Nous avons mis en œuvre des solutions d'acides monoalkylphosphoriques M/50 en opérant dans les conditions expérimentales suivantes :

— On place dans un erlenmeyer un poids de sel de baryum de l'acide monoalkylphosphorique apportant 1 mMole de composé 0,332 g de sulfate de sodium ($SO_4Na_2$, 10 $H_2O$) (soit 1 mMole) et 30 ml de solution normale acide.

La liqueur est portée à l'ébullition quelques minutes, puis est refroidie lentement. On centrifuge pour éliminer le précipité de sulfate de baryum formé. La liqueur est portée dans un ballon jaugé de 50 ml de capacité. Le volume est complété au trait de jauge à l'aide de la solution normale acide ayant servi au lavage de l'erlenmeyer et du tube à centrifuger.

Les hydrolyses effectuées à 100° ont été réalisées dans des ballons surmontés d'un réfrigérant à reflux et plongés dans un bain-marie bouillant. En fonction du temps, nous avons effectué des prélèvements qui ont été rapidement refroidis puis dilués convenablement afin d'y doser l'acide phosphorique libre apparu par la méthode de FLEURY et LECLERC (44).

Les hydrolyses à 120° ont été réalisées en tubes scellés plongés dans un bain d'huile. Chaque tube sert à la détermination de l'acide phosphorique libéré pour un temps d'hydrolyse déterminé.

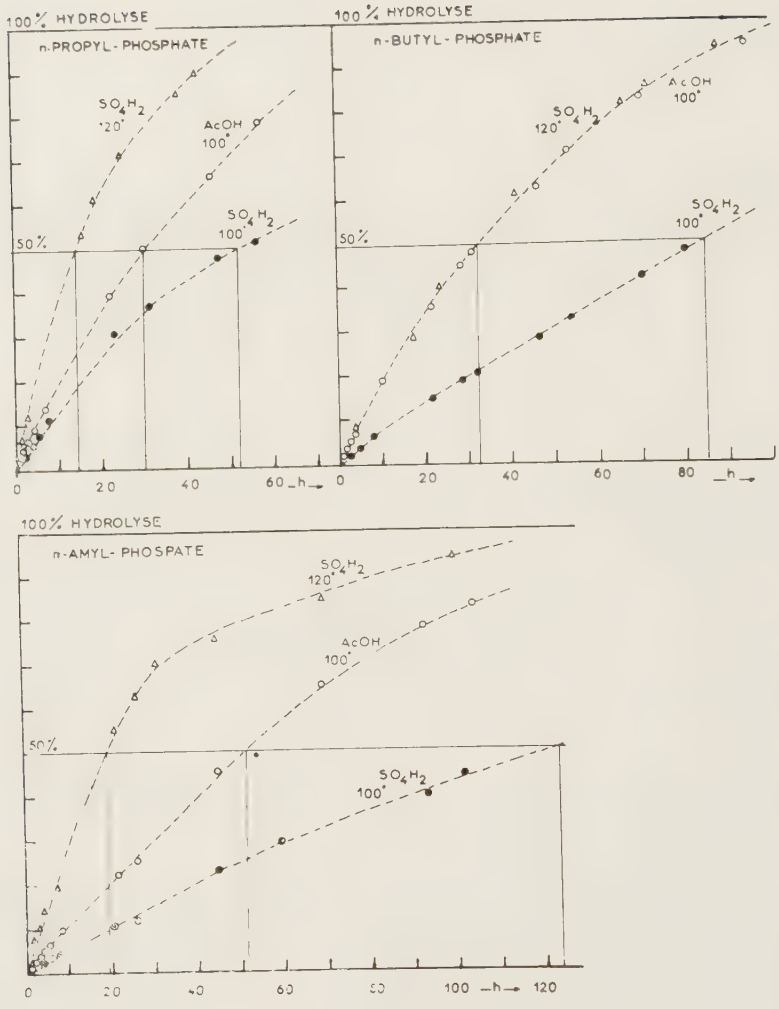



Figure n° 3. — *Courbes représentatives des cinétiques d'hydrolyses des acides n-propyl phosphorique, n-butyl phosphorique et n-amyl phosphorique en milieu acétique normal à 100° et en milieu sulfurique normal à 100° et à 120°.*

Les résultats de nos essais portant sur la détermination de la cinétique de l'hydrolyse des acides n-propyl phosphorique, n-butyl phosphorique et n-amyl phosphorique en milieu acétique normal à 100° et en milieu sulfurique normal à 100° et à 120° sont présentés sous forme de graphiques dans la figure n° 3.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hydrolyse (voir page 46). En accord avec les données de CHERBULIEZ et coll., la vitesse de la dégradation de l'ester est appréciée par le temps de demi-hydrolyse, c'est-à-dire le temps nécessaire à la dégradation de la moitié de l'ester mis en jeu.

L'examen des graphiques contenus dans la figure n° 3 montre que :

sauf pendant la première période de la dégradation hydrolytique les courbes représentatives de l'évolution du phénomène ne sont pas des droites. Elles tendent asymptotiquement vers l'hydrolyse totale (100 %).

Même en milieu sulfurique normal et à 120° l'hydrolyse des esters est lente. Il est nécessaire de chauffer, en moyenne, plus d'une centaine d'heures pour prétendre arriver à l'hydrolyse totale.

A la température de 100° l'acide acétique en solution normale est un catalyseur plus actif que l'acide sulfurique. Nous avons pu constater qu'en milieu acétique le pH des solutions soumises à l'hydrolyse était compris entre les valeurs de 3,0 et 3,2.

## B. - HYDROLYSE DES ACIDES MONOALKYLPHOSPHORIQUES D'ALCOOLS SECONDAIRES

Les conditions opératoires sont les mêmes que celles qui viennent d'être décrites dans le cas de l'hydrolyse des acides monoalkylphosphoriques d'alcools primaires.

Les résultats de nos expériences relatives aux hydrolyses de l'acide mono-iso-propyl phosphorique et de l'acide mono-cyclohexyl phosphorique sont rassemblés sous forme de graphiques dans la figure n° 4.

L'examen des graphiques contenus dans la figure n° 4 amène à des conclusions voisines de celles déjà effectuées en ce qui concerne le fait qu'à la température de 100° l'acide sulfurique normal est un catalyseur plus actif que l'acide acétique.

CHAPITRE IV

# HYDROLYSE DU SEL SODIQUE DE L'AMIDON PHOSPHORYLE HYPOTHESE SUR LA STRUCTURE DE CET ESTER

Nous avons effectué l'étude de la cinétique de l'hydrolyse du dérivé sodique de l'amidon phosphorylé dans les conditions opératoires suivantes :

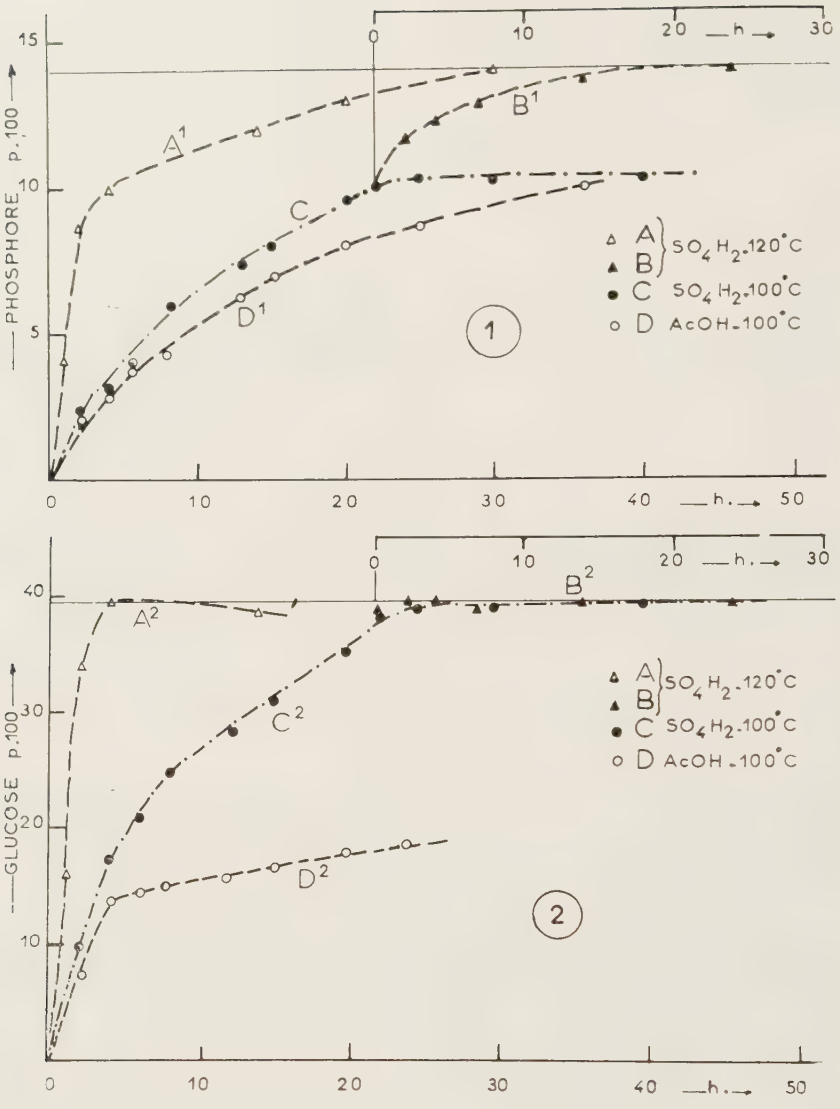
— en solution Normale d'acide acétique à 100° ;
— en solution Normale d'acide sulfurique à 100° ;
— en solution Normale d'acide sulfurique en tubes scellés à 120°.

Nous avons mis en œuvre des prises d'essais de 1 g d'amidon phosphorylé et 250 ml de liqueur acide dans les conditions déjà décrites en ce qui concerne les hydrolyses des acides monoalkylphosphoriques étudiés précédemment.

Sur des prélèvements effectués en fonction du temps, nous avons déterminé l'acide phosphorique libéré par la méthode colorimétrique de FLEURY et LECLERC (44) et le pouvoir réducteur apparu par la méthode iodométrique de DUMAZERT (37).

Les résultats de ces expériences sont rassemblés sous forme de graphiques dans la figure n° 5.

Les courbes $A^1$, $B^2$ et $D^1$ de la figure 5 - 1 représentent l'apparition de l'acide phosphorique libre respectivement en milieu acétique à 100°, en milieu sulfurique à 100° et en milieu sulfurique à 120°. L'examen de ces graphiques montre que sous l'action de l'acide sulfurique à 120° la totalité de l'acide phosphorique est libérée en environ trente heures. En effet, la quantité de l'acide exprimé en g de phosphore libéré pour 100 g de composé mis en œuvre (13,8 %) est identique à la teneur en phosphore de l'amidon phosphorylé (13,8 %) (voir page 60).




Figures n° 5. — *Courbes représentatives de la cinétique de l'hydrolyse du phosphoryl amidon en milieu acétique normal à 100° et en milieu sulfurique normal à 100° et 120°.*

*Courbe 1 = libération d'acide phosphorique libre.*

*Courbe 2 = apparition du pouvoir réducteur.*

En ce qui concerne l'action de l'acide sulfurique à 100° et celle de l'acide acétique à la même température, on note que l'acide minéral provoque une libération d'ions phosphate libres plus rapide que celle enregistrée par l'action de l'acide organique. Les deux courbes tendent vers une asymptote représentant la libération d'une quantité d'acide phosphorique correspondant à 10 g de phosphore pour 100 g d'ester phosphorique de l'amidon, soit 72,46 % de la quantité d'acide phosphorique présente dans le composé.

Les courbes $A^2$, $C^2$ et $D^2$ expriment l'apparition du pouvoir réducteur dans le milieu réactionnel. On constate que l'action de l'acide sulfurique à 120° est rapide et qu'elle permet en cinq heures environ d'obtenir un pouvoir réducteur qui n'augmente plus, même pour des durées d'hydrolyse supérieures. Exprimé en glucose il correspond à 39,8 g de cet ose pour 100 g de phosphoryl amidon. L'acide sulfurique à 100° permet d'obtenir le même résultat mais dans un temps de vingt-quatre heures. L'acide acétique n'hydrolyse que très lentement les liaisons osidiques de la macromolécule (pouvoir réducteur exprimé en glucose, 18 g pour 100 g de dérivé phosphorylé de l'amidon en vingt-quatre heures).

La comparaison de ces différents graphiques montre également qu'aux erreurs expérimentales près, l'acide sulfurique à 100° hydrolyse toutes les liaisons de type osidique mais qu'il est incapable d'hydrolyser la totalité des fonctions esters phosphoriques.

Afin de confirmer ce fait nous avons réalisé une expérience en effectuant tout d'abord pendant vingt-quatre heures l'hydrolyse de l'amidon phosphorylé dans l'acide sulfurique normal à 100°. Après avoir vérifié que le pouvoir réducteur ainsi que l'acide phosphorique libre apparus dans la solution correspondent bien aux données de l'expérience précédente, nous avons réparti cette solution dans différents tubes que nous avons scellés et portés au bain d'huile à 120°. Nous avons effectué des prélèvements à des temps variables dans lesquels nous avons dosé à nouveau l'acide phosphorique libre et le pouvoir réducteur.

Les résultats de cette expérience sont présentés dans les graphiques B - 1 et B - 2 de la figure n° 5.

L'examen de ces graphiques montre qu'en vingt-quatre heures à 120° l'acide sulfurique est susceptible, après l'action de ce même acide à 100° pendant vingt-quatre heures, de libérer la totalité de l'acide phosphorique restant combiné. En ce qui concerne le pouvoir réducteur nous n'avons pas observé une modification de celui-ci. Nous pouvons donc conclure qu'après vingt-quatre heures d'hydrolyse dans l'acide sulfurique normal à 100° il reste en solution des esters phosphoriques d'oses réducteurs.

## INTERPRETATION DES RESULTATS

De cet ensemble de résultats, il apparaît que nous pouvons proposer une formule du dérivé sodé de l'amidon phosphorylé à partir des données analytiques recueillies. Les dosages du phosphore, du sodium et du glucose contenus dans l'ester nous conduisent à calculer le nombre d'Equivalent-gramme de chacun de ces constituants présents dans 100 g du composé, soit :

0,44 Eq de phosphore pour 100 g
0,63 Eq de sodium pour 100 g
0,22 Eq de glucose pour 100 g

Ceci nous amène à conclure que glucose, phosphore et sodium se trouvent dans des rapports atomiques ou molaires respectivement de 1 : 2 : 3.

D'autre part, les cinétiques d'hydrolyse montrent qu'à une température de 100° l'acide sulfurique présente une activité catalytique supérieure à celle de l'acide acétique et qu'une partie de l'acide phosphorique est liée à la molécule par un type de liaison extrêmement solide ne se rompant qu'à température élevée.

Ceci nous conduit à penser qu'une partie de l'acide phosphorique estérifie des groupements hydroxylés primaires, l'autre partie estérifiant des groupements alcools secondaires. Afin de respecter les rapports atomiques et molaires entre les différents éléments dosés, nous sommes amené à proposer les structures hypothétiques suivantes pour le sel sodique de l'amidon phosphorylé dans la figure n° 6.

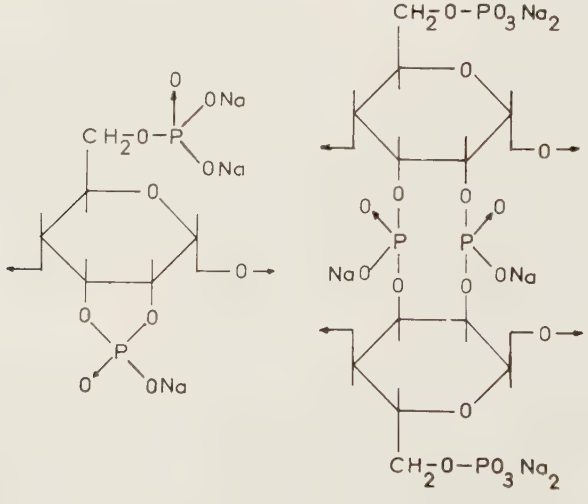



Figure n° 6. — *Schémas hypothétiques de la structure du sel sodique de l'ester phosphorique de l'amidon.*

Les deux structures présentées dans la figure n° 6 supposent l'estérification de la fonction alcoolique portée par le carbone 6 par une molécule d'acide phosphorique. Celui-ci possède encore deux fonctions acides libres qui sont neutralisées par un même nombre d'ions sodium. Dans la formule n° 1 nous admettons la formation d'un ester cyclique entre une molécule d'acide phosphorique et les deux fonctions secondaires de chaque unité glucosidique. Ceci se trouve en accord avec les recherches relatives à l'action de l'oxychlorure de phosphore, en milieu pyridinique, sur les molécules polyfonctionnelles possédant deux hydroxyles alcooliques contigus (56). Néanmoins, il ne nous paraît pas exclu de penser, en raison de la proximité qui peut exister entre unités glucidiques appartenant à deux chaînes polyosidiques, à l'établissement de ponts phosphoriques tel celui présenté dans la formule n° 2 de la figure n° 6. Ces deux possibilités ne s'excluent pas forcément l'une de l'autre et les deux structures peuvent se rencontrer plus ou moins régulièrement alternées, au long de la macromolécule.

Quoi qu'il en soit de l'une ou de l'autre hypothèse, à chaque unité glucosidique correspond une molécule d'acide phosphorique combinée ne présentant qu'une fonction acide libre neutralisée par un seul ion sodium.

La structure que nous proposons pour l'ester phosphorique de l'amidon se trouve donc en accord avec les proportions respectives des différents éléments structuraux dosés. On obtient bien un triester de l'amidon comme dans tous les cas d'estérification totale du polysaccharide, bien qu'ici en fonction de la nature polyfonctionnelle de l'acide, seules deux molécules d'acide phosphorique suffisent à l'obtention de ce composé.

En ce qui concerne l'analyse élémentaire, il nous faut admettre que la substance obtenue est hydratée, forme qui est couramment observée dans le cas des sels sodiques des mono et diesters phosphoriques. La formule brute du sel de sodium de l'ester phosphorique de l'amidon serait la suivante :

$$(C_6H_4O_{10}P_2Na_3,\ 4\ H_2O)_n$$

soit : théorie (calculée à partir de la formule ci-dessus) :

P (%) : 14,1 Na (%) : 15,7 glucose (%) : 41,0

trouvé :

P (%) : 13,8 Na (%) : 14,6 glucose (%) : 39,8

L'examen de ces valeurs montre qu'elles sont en bon accord, aux erreurs expérimentalement près.

# RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES

Arrivé au terme de nos recherches, il convient maintenant de résumer notre travail et d'en dégager les principales conclusions.

Nous avons tenu à rassembler une documentation bibliographique portant sur l'ensemble des techniques proposées pour la synthèse des esters phosphoriques. Les méthodes sont nombreuses et diverses en raison d'un certain nombre de facteurs dont les plus importants sont dus aux différences de réactivité existant entre les classes d'alcools, à la nature polyfonctionnelle de l'acide ortho-phosphorique et au fait que cet acide conduit par polymérisation à des dérivés d'acides polyphosphoriques.

Nous avons classé les méthodes de phosphorylation en trois groupes : les méthodes directes, les méthodes indirectes et les méthodes spécifiques.

Les méthodes d'estérification directes comprennent les procédés mettant en jeu les sels de l'acide phosphorique, l'anhydride et le chlorure de cet acide.

Les sels de l'acide phosphorique réagissent sur les halogénures d'alkoyle. Les sels de sodium sont utilisés pour conduire aux acides monoalkylphosphoriques. La vitesse de réaction varie avec la nature de l'halogène et décroît dans l'ordre : iodure, bromure, chlorure. La réaction de condensation se fait compétitivement avec l'hydrolyse de l'halogénure. Les rendements de cette opération sont bons en ce qui concerne l'obtention des dérivés des alcools primaires, faibles avec ceux des alcools secondaires. La réaction est inapplicable avec les halogénures d'alcools tertiaires. Le phosphate d'argent permet d'obtenir les esters neutres.

L'anhydride phosphorique conduit à la synthèse des acides monoalkylphosphoriques et dialkylphosphoriques. Les rendements sont relativement faibles malgré la nécessité d'hydrolyser les dérivés polyphosphoriques formés au cours de la réaction. Cependant, la méthode est rapide et convient pour l'obtention des esters d'alcools primaires et secondaires.

L'oxychlorure de phosphore est un réactif énergique qui, utilisé au sein de la pyridine, permet la préparation des esters

neutres. Ceux-ci, par hydrolyse ménagée, fournissent les acides dialkylphosphoriques.

La seule méthode de phosphorylation indirecte réside dans l'oxydation des esters phosphoreux correspondants soit au moyen de l'hypobromite de sodium, soit par l'acétate de plomb.

Les méthodes d'estérification spécifique sont surtout destinées à la préparation des acides monoalkylphosphoriques des alcools d'origine biologique. La spécificité de la réaction et l'obtention de rendements élevés sont primordiaux car l'on ne dispose, en général, que de faibles quantités de composé à estérifier. Les méthodes préconisées sont longues et délicates. Elles reposent sur le principe général consistant à former un ester neutre mixte à partir d'un monochlorure d'un acide dialkyl ou diaryl phosphorique ou d'un tetra-ester symétrique de l'acide pyrophosphorique et de l'alcool à estérifier. L'ester neutre formé est ensuite dégradé spécifiquement par hydrolyse ménagée, par hydrogénolyse ou par aminolyse. L'acide monoalkylphosphorique attendu est libéré ainsi que les radicaux primitivement fixés sur le réactif phosphorylant. Dans ce type de réaction les radicaux présents sur le réactif phosphorylant doivent être de nature telle qu'ils puissent être facilement éliminés de l'ester neutre. En effet, si la dégradation nécessite des moyens trop énergiques on risque d'altérer la molécule biologique dont on veut préparer l'ester phosphorique. Parmi les nombreux composés proposés, l'acide béta-cyano-éthyl phosphorique paraît retenir le plus l'attention à l'heure actuelle. La formation de l'ester pyrophosphorique, qui est le réactif phosphorylant, est obtenu aisément grâce à la mise en œuvre des carbodiimides préconisées par KHORANA. L'ester neutre se dégrade simplement par béta-élimination avec formation d'acrilonitrile.

Nous avons également rassemblé des données relatives à la dégradation des esters en insistant tout particulièrement sur leur hydrolyse. L'hydrolyse des esters neutres, qui peut être effectuée dans des conditions opératoires les plus variées, conduit aux acides dialkylphosphoriques. Ces derniers sont dégradés par scission hydrolytique en acides monoalkylphosphoriques. La vitesse de cette opération est relativement importante en milieu acide, plus faible mais notable en milieu alcalin. Les acides monoalkylphosphoriques sont par contre très stables en milieu alcalin où leur hydrolyse est pratiquement nulle. Ils sont labiles en milieu acide fort et ont une stabilité importante pour les pH neutres et voisins de pH — O. Ils sont dégradés relativement aisément pour des milieux acides faibles dont les pH ont des valeurs comprises entre 3 et 5. Ainsi la vitesse d'hydrolyse est supérieure en solution acide acétique normal (pH $\simeq$ 3) qu'en solution normale sulfurique (pH $\simeq$ 0).

Parmi les composés polyhydroxylés naturels, l'amidon occupe une place particulière. Si de nombreux esters de ce polysaccharide

ont été préparés, peu de travaux ont été consacrés à sa phosphorylation par voie chimique et à l'étude des composés phosphoriques obtenus. Le but de notre travail a consisté à préparer un ester phosphorique de l'amidon et de tenter d'établir sa structure. Il était important de pouvoir comparer dans des conditions expérimentales précises les vitesses d'hydrolyse des liaisons esters contractées entre l'acide phosphorique et les alcools primaires et secondaires, ces deux classes d'alcools étant présentes dans la macromolécule. Ces données devaient nous permettre d'interpréter les résultats observés au cours de l'hydrolyse du dérivé phosphorylé de l'amidon.

Les résultats de notre travail sont les suivants :

*I.* — Nous avons préparé divers acides monoalkylphosphoriques d'alcools primaires (n-propanol, n-butanol, n-amylol) et d'alcools secondaires (isopropanol, cyclohexanol) sous forme de leurs sels de baryum. En ce qui concerne l'obtention de l'acide mono n-propyl phosphorique nous avons utilisé la méthode préconisée par DESJOBERT pour l'obtention de l'acide monoéthylphosphorique, c'est-à-dire l'action du bromure de propyle sur le phosphate de sodium. Les autres monoalkyl phosphates ont été préparés au moyen de l'anhydride phosphorique et des alcools en milieu acide phosphorique anhydre.

Nous décrivons dans notre Thèse les modes opératoires que nous avons adoptés dans chaque cas pour la phosphorylation proprement dite et également pour l'isolement et la purification des sels de baryum des acides monoalkylphosphoriques. Les rendements obtenus sont compris entre 10 et 25 %, calculés à partir de la quantité d'alcool mis en œuvre. Ils peuvent être considérés comme satisfaisants par comparaison avec ceux des préparations déjà décrites dans la littérature.

Nous avons préparé et isolé sous forme de son dérivé sodique un ester phosphorique de l'amidon soluble de DUMAZERT et SANTONI. Il a été obtenu par action de l'oxychlorure de phosphore sur l'amidon au sein de la pyridine.

*II.* — Nous avons étudié l'hydrolyse des différents acides monoalkylphosphoriques que nous avons préparés. Dans une première série d'essais nous avons établi les courbes des variations des taux d'hydrolyse des esters en fonction du pH du milieu réactionnel (entre pH = 1,5 et pH = 7,5) à la température de 100° C.

Nous avons pu confirmer que les esters monoalkylphosphoriques présentent une stabilité réduite pour les pH faiblement acides. Nous n'avons pas noté une valeur de pH particulière pour laquelle ces molécules sont le plus facilement dégradées, mais une zone de pH comprise entre les valeurs pH = 3 et pH = 5 pour laquelle la vitesse d'hydrolyse pour un composé déterminé est constante. Cette zone de pH correspond à la présence dans le

milieu de l'ion de formule générale $R-O-PO_2(OH)^-$ comme nous l'avons vérifié en établissant les courbes de neutralisation des acides monopropyl et monoisopropyl phosphoriques.

Une deuxième série d'essais a été consacrée à l'étude de la cinétique de l'hydrolyse des esters monophosphoriques dans diverses conditions opératoires, à savoir : en milieu acide acétique normal à 100° C, en milieu sulfurique normal à 100° et en milieu acide sulfurique normal à 120° en tubes scellés. Nous avons déterminé pour ces diverses conditions le temps de demi-hydrolyse des corps étudiés. L'examen de nos résultats montre :

*a)* Que les acides monoalkylphosphoriques d'alcools primaires sont beaucoup plus stables que les acides monoestérifiés dérivant des alcools secondaires. L'hydrolyse en milieu sulfurique est dix fois plus rapide pour les seconds que pour les premiers. L'hydrolyse en milieu acide sulfurique normal à 120° en tube scellé présente la condition opératoire la plus satisfaisante pour obtenir l'hydrolyse totale de la fonction ester. Celle-ci est réalisée en moins de dix heures dans le cas des esters d'alcools secondaires et nécessite environ cent cinquante heures dans le cas des monoesters d'alcools primaires.

*b)* Nous avons noté que les acides monoesters phosphoriques sont plus labiles à 100° en milieu acétique normal qu'en milieu sulfurique de même normalité. L'hydrolyse est environ trois fois plus rapide en milieu acide faible qu'à pH voisin d'une valeur nulle.

Par contre, en ce qui concerne l'hydrolyse des acides monoalkylphosphoriques d'esters secondaires, ces derniers sont plus facilement dégradés en milieu acide fort (temps de demi-hydrolyse : cinq à six heures) qu'en milieu acide faible (temps de demi-hydrolyse : vingt à quarante heures).

La comparaison des temps de demi-hydrolyse à 100° en milieu acide minéral à pH = 0 et en milieu acide faible à pH = 3 permet donc de distinguer les acides monoalkylphosphoriques dérivés des alcools primaires et des alcools secondaires.

*III.* — Dans une dernière partie de notre travail, nous avons étudié dans les conditions expérimentales précédentes l'hydrolyse du dérivé sodé de l'ester phosphorique de l'amidon que nous avons obtenu. La dégradation en était suivie en déterminant les variations de la libération de l'acide phosphorique combiné et l'apparition du pouvoir réducteur.

L'acide sulfurique est capable de rompre la totalité des liaisons osidiques du polysaccharide. La libération complète de l'acide phosphorique combiné n'est obtenue qu'au moyen de l'acide sulfurique à 120°. Bien qu'à la température de 100° cet acide permet la rupture de toutes les liaisons osidiques, il ne permet pas de libérer la totalité de l'acide phosphorique impliqué dans les liai-

sons esters. Une partie notable (30 % environ) demeure liée. Enfin, en milieu sulfurique la vitesse de libération de l'acide phosphorique est supérieure à celle observée en milieu acétique.

L'ensemble de ces données, de celles recueillies par le dosage du phosphore et du sodium présents dans le composé et la détermination du pouvoir réducteur après hydrolyse complète nous permet de proposer pour le dérivé sodique de l'ester phosphorique de l'amidon la formule brute suivante :

$$(C_6H_4O_{10}P_2Na_3,\ 4\ H_2O)$$

qui explicite le rapport existant entre les différents éléments dosés : glucose, phosphore et sodium qui est de 1, 2 et 3.

Nous interprétons les résultats des études cinétiques en proposant une formule structurale hypothétique dans laquelle une molécule d'acide phosphorique estérifie la fonction ester primaire portée par le carbone 6 de chaque unité glucosidique et une molécule d'acide phosphorique qui estérifie les deux fonctions alcools secondaires portées par les carbones 2 et 3. Cette structure est donc celle d'un « triester » de l'amidon, structure classique des esters de ce polysaccharide mais qui, en vertu de la nature polyfonctionnelle de l'acide est obtenue avec seulement deux molécules d'acide pour chaque unité glucosidique. Des deux molécules acides combinées, seules trois fonctions sont libres et sont neutralisées, dans le dérivé sodique, par trois ions alcalins.

*EN RESUME*, nous avons décrit dans notre thèse les méthodes permettant de préparer divers acides monoalkylphosphoriques dérivés d'alcools primaires et secondaires, ainsi qu'un dérivé phosphorylé de l'amidon. Nous avons étudié l'hydrolyse de ces composés en milieu de pH différents. Nous avons pu montrer que les acides monoalkylphosphoriques dérivés des alcools primaires sont plus labiles en milieu de faible acidité qu'en milieu acide sulfurique normal, alors que le phénomène inverse est observé lorsqu'on s'adresse aux acides esters phosphoriques des alcools secondaires.

Enfin, nous proposons une formule brute et une structure hypothétique de l'ester phosphorique de l'amidon en nous basant sur nos résultats expérimentaux portant sur l'étude de la cinétique de l'hydrolyse de ce composé et sur l'analyse de certains de ses éléments constitutifs.

Lu et approuvé.

*Le Président du Jury :*
Professeur J.-C. DUMAZERT.

Vu et approuvé.

*Pour le Doyen, l'Assesseur :*
Professeur Ch. GREBUS.

Vu et permis d'imprimer.

Aix, le 5 juin 1967.

*Le Recteur :* C. FRANCK.

# BIBLIOGRAPHIE


1 — ATHERTON (F.R.), OPENSHAW (H.T.) et TODD (A.R.). — **J. Chem. Soc.,** 1945, **382.**

2 — BADDILEY (J.), CLARK (V.M.), MICHALSKI (J.J.) et TODD (A.R.). — **J. Chem. Soc.,** 1949, **815.**

3 — BADDILEY (J.) et TODD (A.R.). — **J. Chem. Soc.,** 1947, **648.**

4. — BAER (E.). — In Biochemical Preparations, vol. 1, CARTER (H.E.). Ed. John Wiley and Sons. N.Y., 1949, p. 51.

5 — BAILLY (M.C.). — Thèse doctorat sciences physiques, Paris, 1941.

6 — BAILLY (O.). —**Ann. Chim.** (Paris), 1916, **6,** 133.

7 — BAILLY (O.). — **Bull. Soc. Chim.** (Paris), 1919, **25,** 240.

8 — BAILLY (O.). — **J. de Ph. et de Ch.,** 1920, **22,** 248.

9 — BAILLY (O.). — **Bull. Soc. Chim.** (Paris), 1920, **27,** 744.

10 — BAILLY (O.). — **C.R.,** 1920, **170,** 1.061.

11 — BAMAN (E.), STADELMANN (W.) et RHEL (J.). — **Arch. der Pharm.,** 1958, **293,** 36.

12 — BARNWELL (J.L.), SAUNDERS (W.A.) et WARTSON (R.W.). — **Can J. Chem.,** 1955, **33,** 711.

13 — BECKE-GOEHRING (M.) et SAMBETH (J.). — **Angew. Chem.,** 1957, **69,** 640.

14 — BREDERECK (H.), BERGER (F.) et ERHEMBERG (J.). — **Ber.,** 1949, **73,** 269.

15 — BRIGL (P.) et MULLER (H.). — **Ber.,** 1939, **72,** 2.121.

16 — CAVALIER (M.J.). — **Bull. Soc. Chim.** (Paris), 1898, **19,** 883.

17 — CHABRIER (P.) et CARAYON-GENTIL (A.). — **Bull. Soc. Chim. Fr.,** 1957, 639.

18 — CHABRIER (P.) et SELIM (M.). — **C.R.,** 1957, **244,** 2.730.

19 — CHERBULIEZ (E.), COLAK-ANTIC (S.), PRINCE (R.) et RABINOWITZ (J.). — **Helv. Chem. Acta,** 1964, **47,** 1659.

20 — CHERBULIEZ (E.), CORDAHI (G.) et RABINOWITZ (J.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1960, **43,** 863.

21 — CHERBULIEZ (E.), HUNKELER (F.), WEBER (G.) et RABINOWITZ (J.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1964, **47,** 1.647.

22 — CHERBULIEZ (E.) et LEBER (J.P.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1952, **35,** 644.

23 — CHERBULIEZ (E.) et LEBER (E.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1952, **35,** 2.589.

24 — CHERBULIEZ (E.) et RABINOWITZ (J.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1956, **39,** 1.844.

25 — CHERBULIEZ (E.), WEBER (G.) et RABINOWITZ (J.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1963, **46,** 2.996.

26 — CHERBULIEZ (E.) et WENIGER (H.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1945, **28,** 1584.

27 — CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.), SELIM (M.) et LEDUC (P.). — **C.R.,** 1953, 1.014.

28 — CLARK (M.). — Determination of hydrogen ions. Williams et Wilking Cie, Baltimore, 1922.

29 — CORBY (N.S.), KENNER (G.W.) et TODD (A.R.). — **J. Chem. Soc.,** 1947, 674.

30 — CORI (C.P.)., COLOWICK (S.P.) et GORI (G.T.). — **J. Biol. Chem.,** 1937, **121,** 465.

31 — CREVAT (A.) — Thèse doctorat ès sciences physiques, Marseille, 1961.

32 — DAVIS et JONES. — **J. Chem. Soc.,** 1930, **13,** 10.

33 — DELSAL (J.L.) et MANHOURI (H.). — **Bull. Soc. Chim. Biol.,** 1955, **37,** 1.041.

34 — DESJOBERT (A.). — **Bull. Soc. Chim. Fr.,** 1947, 809.

35 — DESJOBERT (A.). — Thèse doctorat ès sciences physiques, Paris, 1951.

36 — DIMROTH (K.) et LERCH (B.). — **Angew. Chem.,** 1960, **72,** 751.

37 — DUMAZERT (C.). — Thèse doctorat en pharmacie, Marseille, 1936.

38 — DUMAZERT (C.) et SANTONI (G.). — **Bull. Soc. Chim. Biol.,** 1940, **22,** 369.

39 — EULER (H.), WOLF (A.) et HELLSTROM (H.). — **D. Ch. G.,** 1929, **62,** 2.451.

40 — FABRE (J.). — Thèse pharmacie, Marseille, 1966.

41 — FISHER (E.). — **Ber.,** 1914, **47,** 3.193.

42 — FISZER (B.) et MICHALSKI (J.). — **Roczniki Chem.,** 1952, **26,** 1952.

43 — FLEURY (F.) et COURTOIS (J.). — **Bull. Soc. Chim. Fr.,** 1942, **9,** 577.

44 — FLEURY (P.) et LECLERC (M.). — **Bull. Soc. Chim. Biol.,** 1943, **25,** 201.

45 — FREEMAN (H.F.) et COLVER (C.W.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1938, **60,** 750.

46 — FRIEDMAN (O.M.), KLASS (D.L.) et SELIGMAN (A.M.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1955, 808.

47 — GAMRATH. — **Ind. Eng. Chem.,** 1954, **46,** 208.

48 — GILHAM (P.T.) et KHORANA (H.G.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1958, **80,** 6.212.

49 — GILHAM (P.T.) et TENER (G.M.). — **Chem. and Ind.** (London), 1959, 542.

50 — HALL (R.M.) et KHORANA (H.G.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1955, **77,** 1.871.

51 — HARVEY (W.E.), MICHALSKI (J.J.) et TODD (A.R.). — **J. Chem. Soc.,** 1951, 2.271.

52 — JACOBSON (K.P.) et JACOBSON (L.). — **C.R. Soc. Biol.,** 1930, **105,** 154.

53 — JACOBSON (K.P.) et TAPADINHAS (J.). — **C.R. Soc. Biol.,** 1930, **104,** 432.

54 — KARRER (P.), KOENIG (H.) et USTERI. — **Helv. Chem. Acta.,** 1943, **26,** 1.296.

55 — KERAMIDAS (S.). — Thèse doctorat pharmacie, Marseille, 1960.

56 — KHORANA (H.G.). — Some recent developments in the chemistry of phosphate esters of biological interest. John Wilex and sons Inc. Publ. N.Y., London, 1961.

57 — KHORANA (H.G.). — **Chem. rev.,** 1953, **53,** 145.

58 — KHORANA (H.G.), RAZZEL (W.E.), GILHAM (P.T.), TENER (G.M.) et POL (E.H.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1957, **79,** 1.002.

59 — KING (E.) et NICHOLSON (T.P.). — **Biochem. J.,** 1939, **33,** 1.182.

60 — KING (E.) et PYMAN (L.). — **Chem. Soc.,** 1914, **105,** 1.238.

61 — KNAVER. — **Ber.,** 1894, **27,** 2.571.

62 — LANGHELD (K.). — **Ber.,** 1910, **43,** 1857.

63 — LAMPSON (G.P.) et LARDY (H.A.). — **J. Biol. Chem.,** 1949, **181,** 697.

64 — LEULIER (A.). — **J. Pharm. Chim.,** 1915, **18,** 291.

65 — LEVENE (P.A.). et TIPSON. — **J. Biol. Chem.,** 1934, **106,** 113.

66 — LOSSEN et KHOLER. — **Lieb. Ann. Ch., 262,** 195.
67 — MALENGREAU (F.) et PRIGENT (G.). — **Z. Physiol. Chem.,** 1911, **73,** 68.
68 — MILAS (A.N.), DAVIS (P.) et CHIANG (L.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1955, **77,** 1640.
69 — MILOBENDSKI et SACHNOVSKI. — **Chemisk Polski.,** 1917, **15,** 34.
70 — MOFFATT (J.B.) et KHORANA (H.G.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1957, **79,** 1.194.
71 — MOFFATT (J.B.) et KHORANA (H.G.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1957, **79,** 3.741.
72 — MONTGOMERY (H.A.C.) et TURNBULL (J.H.). — **J. Chem. Soc.,** 1958, 1963.
73 — NEUBERG (C.) et POLLAK (U.). — **Biochem. Z.,** 1910, **23,** 515.
74 — NEUBERG (C.) et POLLAK (U.). — **Ber.,** 1910, **43,** 2.060.
75 — NOLLER (C.R.) et DUTTON (G.R.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1933, **55,** 424.
76 — PETERSON (E.A.) et SOBER (H.A.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1952, **76,** 169.
77 — PIANFETTI (J.) et JANEY (P.L.). — Brevet U.S.A. 3.020, 303 (1962).
78 — PLIMMER (R.) et BURCH (W.). — **Biochem. J.,** 1937, **31,** 398.
79 — PLIMMER (R.) et BURCH (W.). — **Chem. Soc.,** 1939, 279.
80 — POSTERNAK (T.). — **Helv. Chim. Acta.,** 1935, **18,** 1.351.
81 — REICH (W.S.). — **Nature,** 1946, **157,** 133.
82 — ROOKE (H.S.), LAMPITT (L.H.) et JACKSON (E.M.). — **Biochem J.,** 1949, **45,** 231.
83 — ROSEMUND (K.W.) et VOGT (H.). — **Arch. d. Pharm.,** 1943, **281,** 317.
84 — ROUX (H.) et COUZINIE (A.). — **Experientia,** 1954, **10,** 168.
85 — ROUX (H.), THILD (E.), GRUNZE (V.H.) et VISCONTINI (M.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1955, **38,** 15.
86 — SCHIFF. — **Lieb. Ann. Ch.,** 1857, **102,** 337.
87 — SEEGMILLER (J.E.). et HORENCKER (B.L.). — **J. Biol. Chem.,** 1951, **192,** 175.
88 — TAMAYO (M.L.) et CALDERON (J.). — **An. Real. Soc. Españ. Fis. y Quim.,** 1950, **46,** 475.
89 — TAMAYO (M.L.) et RAMON (G.). — **An. Real. Soc. Españ. Fis. y Quim.,** 1949, **45,** 1.123.
90 — TENER (G.M.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1961, **83,** 159.
91 — TURNER (A.F.) et KHORANA (H.G.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1959, **31,** 4.651.
92 — UKOTA (T.) et NAGASAWA (K.). — **Chem. Pharm. Bull.** (Tokio), 1961, **9,** 544.
93 — VELLUZ (L.), AMIARD (G.) et BARTOS (J.). — **Bull. Soc. Chim. Fr.,** 1948, 871.
94 — VISCONTINI (M.), BONETTI (G.) et KARRER (P.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1949, **32,** 1.478.
95 — VISCONTINI (M.) et EHRHARDT. — Sonderdruck aus IUPAC Colloquium Münster/Westf. 2-6 sept. 1954.
96 — VIVES (J.P.), MUNOZ (A.), NAVECH (J.) et MATHIS (F.). — **Bull. Soc. Chim. Fr.,** 1965, 2.544.
97 — WEISS (S.) et GLADSTONE (L.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1959, **81,** 4.118.
98 — WENIGER (H.). — Thèse doctorat sciences, Genève, 1947.
99 — WILSON (A.N.) et HARRIS (S.A.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1951, **73,** 4.693.
100 — WITZEL (H.), MIRBACH (H.) et DIMROTH (K.). — **Angew. Chem.,** 1960, **72,** 751.
101 — ZEILE (K.) et MEYER (H.). — **Z. physiol. Chem.,** 1938, **256,** 131.
102 — ZERVAS (L.) et DILARIS (I.). — **J. Am. Chem. Soc.,** 1955, **77,** 5.354.
103 — ZETZCHE (F.) et NACHMANN (M.). — **Helv. Chem. Acta.,** 1925, **8,** 943.

DARUPAP
93, Rue de la République
13 - MARSEILLE (2e)